Aus der Deutschen Klinik für Diagnostik
in Wiesbaden

DIE BEDEUTUNG DES GRANULOMS BEIM MORBUS CROHN DES DARMES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Gabriele Münster
aus Ludwigshafen

Mainz 1988

Dekan: Professor Dr. M. Thelen

1. Gutachter: Professor Dr. K. Beck

2. Gutachter: Professor Dr. K. Ewe

Tag der Promotion: 15. Juni 1988

M e i n e n   E l t e r n   i n   D a n k b a r k e i t

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. E I N L E I T U N G

Bedingt durch das häufigere Vorkommen der Crohnschen Krankheit sieht sich der Kliniker immer öfter vor dem Problem der Differentialdiagnose der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die auch heute in einigen Fällen nicht mit Sicherheit zu treffen ist.
So kann der Pathologe teilweise keine Entscheidungshilfe geben, wenn das sicherste Kriterium eines Morbus Crohn im histologischen Bild - nämlich die nicht verkäsenden Epitheloidzellgranulome - fehlen, wie dies fast die Regel ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach den Zusammenhängen zwischen dem Auftreten der Granulome im histologischen Schnitt und anderen, durch den Patienten vorgegebenen Parametern. Es geht dabei um die Überlegung, ob es einen bestimmten Patiententyp gibt, bei welchem die Granulome wiederholt oder sogar immer auftreten in zeitlichem und örtlichem Abstand, bei einem anderen Typ dagegen nie, oder ob es sich bei dem Erscheinen der Granulome um einen Zufallsbefund handelt, den man mit höherer Koloskopie- und Biopsiehäufigkeit auch mit größerer Wahrscheinlichkeit erhalten kann.

Die vergleichende Untersuchung wurde an 247 Crohnpatienten der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden anhand der Krankenblätter vorgenommen.

II. ALLGEMEIN THEORETISCHER TEIL

1. Definition

Crohn, Ginzburg und Oppenheimer beschrieben 1932 das Syndrom der Ileitis terminalis als eine nicht spezifische Form der Darmerkrankung mit Ulcerationen, Nekrosen, Granulombildung und stenosierender Entzündung aller Darmschichten (15).
Den Begriff des Morbus Crohn des Dickdarms als granulomatöse Kolitis gibt es, seit Lockhart-Mummery und Morson feststellten, daß dieser Form der Kolitis dasselbe pathologisch-anatomische Substrat zugrunde liegt wie der von Crohn et al. beschriebenen Ileitis terminalis (57).
Heute wird der Morbus Crohn als eine chronische, stenosierende, in Schüben verlaufende, segmentär lokalisierte, transmurale, granulomatöse und ulceröse Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit lymphatischer Hyperplasie und Lymphknotenbeteiligung definiert (24,81).
Die Crohnsche Erkrankung kann alle Abschnitte des Verdauungstraktes befallen: als Ileitis terminalis den Dünndarm, als Ileocolitis Dünn- und Dickdarm in Kontinuität, als Ileitis und Kolitis Dünn- und Dickdarm mit dazwischen liegenden gesunden Abschnitten (skip area), als regionäre Kolitis den Dickdarm, als anorektale Erkrankung den letzten Abschnitt des Verdauungskanals.
Selten gibt es granulomatöse Ertzündungen der Speiseröhre, des Magens, Duodenums, Jejunums, oberen Ileums und der Appendix (23).

2. Epidemiologie

Die Häufigkeit des Morbus Crohn hat in den letzten Jahren zugenommen. Die Inzidenz zeigt geographische Unterschiede: am häufigsten kommt die Krankheit in Nordeuropa und Nordamerika vor; in Großbritannien und in Skandinavien ist die Inzidenz besonders hoch (67). Mayberry und Rhodes errechneten für Cardiff eine Inzidenz von 4,8 und eine Prävalenz von 56 (68).
Für Mitteleuropa wird eine Inzidenz von 2-4/100.000 Einwohnern pro Jahr und eine Prävalenz von 20-40/100.000 Einwohnern angegeben (111).
Der Morbus Crohn tritt häufiger auf bei Stadtbevölkerung, bei weißer Rasse und bei Juden (70).
Calkins berichtet dagegen von einer neuerdings größeren Inzidenz bei Farbigen (3,54/100.000) als bei Weißen (3,39/100.000) (8).
Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.
Das Manifestationsalter hat einen Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt.
Die Krankheit kann familiär gehäuft auftreten. Webermann (114) berichtet von einer weiteren Erkrankung an Morbus Crohn bei Verwandtschaft ersten Grades in 8 % der Fälle.

3. Ätiologie

Die Ätiologie des Morbus Crohn ist bis heute unbekannt, obwohl es viele Theorien einer ätiologischen Erklärung für die Erkrankung gibt.

Infektiöse Agentien: Als bakterielle Verursacher werden Streptococcus faecalis, Pseudomonas-ähnliche Organismen, Chlamydien und Mycobacterium kansani diskutiert (10,97,110).

Ebenso gibt es Theorien für eine Virusätiologie; z.B. daß durch initiale Infektion mit unkonventionellen Viren eine sekundäre Immuninsuffizienz entsteht, aus der die Krankheit durch zytotoxische Antikörper gegen Epithelzellen des Darmes letztendlich resultiert (94).

Unabhängig vom Nachweis spezifischer Mikroorganismen stellt sich die Frage, ob Mikroorganismen bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine primäre Rolle als ätiologischer Faktor spielen, indem sie direkt oder über immunologische Mechanismen die entzündliche Gewebsreaktion auslösen, oder ob sie sekundär von pathogenetischer Bedeutung sind, indem sie in durch ursprünglich andere Mechanismen geschädigte Gewebe eindringen (71).

Immunologische Faktoren wie Autoantikörper (103), Immunkomplexe, herabgesetzte Komplementfunktion (20), Überempfindlichkeit des Gewebes und T-Zell- und Monozyten-Zytotoxizität (104) werden von vielen Untersuchern in Betracht gezogen. Eine Hypothese von Cook erklärt die Pathogenese der nicht-granulomatösen Form des Morbus Crohn als Autoimmunerkrankung mit überwiegender Stimulation des B-Zell-Systems und entsprechender Bildung humoraler Antikörper

und T-Zell-Aktivierung mit histiozytärer Reaktion bei der granulomatösen Form (13).
Eine Erhöhung der B-Zellen mit IgA oder IgM unabhängig von Aktivität, Ort, Erkrankungsdauer und Behandlungsart wird ebenfalls beschrieben (51).
Andere Autoren halten die meisten der betrachteten immunologischen Phänomene aber für sekundär, da überzeugende Beweise für das Vorliegen primärer Veränderungen im Rahmen der Immunantwort noch nicht erbracht werden konnten (71).

Auf <u>diätetische Faktoren</u> weisen mehrere Autoren hin. Riemann beschreibt den gesteigerten Verzehr raffinierter Zucker bei Crohnpatienten (94), Guthy zeigt die Parallelität von Inzidenz der Erkrankung und Verbrauch chemisch-aufbereiteter Fette - wie Margarine, Koch- und Bratfette - in mehreren Ländern (33). Nach Mayberry spielt der erhöhte Zuckerverbrauch keine primäre Rolle in der Ätiologie, sondern in der Veränderung der bakteriellen Darmflora (69).

<u>Genetische Faktoren</u> stellen sich in der familiären Häufung dar. Als angeborene Prädisposition könnte eine anormale Bakterienflora gelten (116).

Ebenso werden <u>psychosomatische Einflüsse</u> in Betracht gezogen. In der psychosomatischen Fachliteratur hat sich in den letzten Jahren die Überzeugung durchgesetzt, daß der Morbus Crohn eine somatopsychische Erkrankung darstellt (85).
MC-Patienten sollen nach Feiereis eine emotionale Unreife zeigen,

hinter einer Fassade von betonter Selbstsicherheit Züge von Ängstlichkeit, Depressivität, Aggressionshemmung und Stimmungslabilität aufweisen (25). Gehäuft seien psychische Traumata in der Vorgeschichte nachweisbar (85).
Die neueste Untersuchung von Helzer et al. zeigte, daß Depressionen häufiger als bei Gesunden und andersweitig chronisch Kranken vorkommen (37).
Gegner der psychosomatischen Theorie beurteilen die früheren psychiatrischen Testverfahren als inadäquat. Unabhängig von den Kontroversen besteht aber weitgehende Übereinstimmung über den Einfluß von psychischen Faktoren auf die Symptome des Patienten und auf die subjektive Reaktion auf seine Krankheit. In Hinblick auf die Krankheitsverarbeitung wird immer wieder auf die wichtige Rolle des guten Arzt-Patienten-Verhältnisses hingewiesen (97).

4. Pathologie - Histologie - Pathogenese

Makroskopische Zeichen des Morbus Crohn sind Verdickung und Verhärtung der Darmwand mit Strikturen und Stenosen, Fissuren, Ulcerationen und segmentaler, diskontinuierlicher Befall.
Mikroskopisch kennzeichnend sind nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome, weitgehend normaler Becherzellgehalt der Krypten, fokale Lymphozytenansammlungen mit oder ohne Keimzentren, transmurale, dabei oft disproportionierte Entzündung.
Granulome bestehen aus einer Ansammlung von Epitheloidzellen und Riesenzellen vom Langhanstyp oder vom Fremdkörpertyp (74).
Surawicz et al. fordern als histologische Kriterien für Epitheloidzellgranulome das Vorhandensein von mindestens fünf Epitheloidzellen mit oder ohne begleitende Riesenzellen und ohne verkäsende Nekrosen (109). Die Granulome sind nach Krauspe oft in Ketten angeordnet und können in allen Schichten der Darmwand vorkommen. Sie finden sich vornehmlich im Anschluß an Blut- und Lymphgefäße, besonders in der Submukosa und Subserosa, aber auch zwischen den Muskelzügen der Muskularis (52).
Hermanek spricht dagegen von in der Regel nur locker verstreut anzutreffenden Granulomen (38).
Die Angaben über die Häufigkeit der Granulome in der Biopsie schwankt in der Literatur, was u.a. durch das Ausmaß der histologischen Aufarbeitung bedingt ist und nicht zuletzt von dem beurteilenden Pathologen abhängt (12).
Morson fand in 60-70% in Biopsien Granulome (72), Demling in 40% (16), Price beschreibt Granulome in 60-70% der Biopsien bei chronischem (88) und in 25% bei akutem Morbus Crohn (87). Hermanek

rechnet bei der Untersuchung von Biopsien nur in 20% mit Granulomen.
Bei der Untersuchung von resezierten Darmabschnitten fand Hermanek sie in 50-70% (38), bei Frühmorgen waren es 58,3% (27).
Bei Hafter kamen Granulome in 70% in Operationspräparaten aus der Umgebung von Fissuren, Fisteln und Ulcerationen vor.
In den regionären Lymphknoten fanden Price et al. in 22-38% Granulome (89), Mottet sogar in der Hälfte der Fälle (77).

Als weiteres histologisches Kriterium für den Morbus Crohn beschreiben Rotterdam et al. die Mikrogranulome, die mit einem Durchmesser von nur 180 µm als Variante oder Vorläufer der Granulome gelten können (96). Sie bestehen aus Histiozyten, die noch nicht in Epitheloidzellen umgewandelt sind, und aus relativ vielen Lymphozyten; Riesenzellen fehlen. Rieband fand in 13 von 16 Crohnfällen Mikrogranulome und nur in 3 von 23 Colitis-ulcerosa-Fällen (93). Für die Differentialdiagnose der beiden Erkrankungen ist ihrer Meinung nach der Sitz der Mikrogranulome im Bereich tiefer Kryptenabschnitte für den Morbus Crohn des Dickdarmes charakteristisch. Von dort aus sollen sich die fissurartigen Ulcerationen entwickeln.
So machen auch Schmitz-Moormann et al. die lokale Kolitis, die zu einem Kryptenabszess mit nachfolgender Zerstörung der Krypte und Proliferation breitleibiger Histiozyten führt, für die formale Pathogenese des Morbus Crohn des Colons verantwortlich. Die Histiozyten transformieren zu Epitheloidzellen und Langhanszellen und bilden so ein epitheloidzellhaltiges Granulom (100).

Elektronenmikroskopisch wurden Veränderungen der Zahl der tight junctions festgestellt (66), ebenso ein verändertes Bild der Nervenfasern in Mukosa und Submukosa mit erhöhtem Gehalt an VIP (6).

5. Klinik

5.1. Symptome

An Symptomen finden sich beim Morbus Crohn hauptsächlich Bauchschmerzen und Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Anämie, Gewichtsabnahme, Fistelbildung und Abszesse.
Die Aktivität der Erkrankung kann nach Best (5) mit einem Aktivitätsindex abgeschätzt werden, der sich aus acht Faktoren zusammensetzt: Anzahl der Durchfälle pro Tag, Grad der Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden, andere mit dem Morbus Crohn assoziierte aufgetretene Symptome, symptomatische Durchfallbehandlung, Resistenz im Abdomen, Hämatokrit und Gewicht des Patienten.
Die aufgetretenen Symptome werden dabei nach einem Schlüssel verrechnet, was sich gut zur Verlaufsbeurteilung, nicht aber zur Diagnosestellung eignet (21).
Zu den Komplikationen zählen das toxische Megakolon, Perforation, Blutungen, Abszesse, Ileus und systemisch u.a. Arthritis, Konjunktivitis, Iritis, Uveitis, Erythema nodosum; Leberveränderungen sollen in 80% der Fälle vorkommen (81); selten entstehen Milzabszesse (115). Carcinome können in seltenen Fällen auf dem Boden von Dysplasien als Folge langdauernder Erkrankung vorkommen (14,105). Nach Myren et al. ist das Carcinomrisiko sogar genauso groß wie bei der Colitis ulcerosa (79); dagegen rechnet Hermanek wesentlich seltener mit Dysplasien und Krebsen als bei Colitis ulcerosa (38).

5.2. Lokalisation

Die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens des Morbus Crohn

in den verschiedenen Darmabschnitten schwankt in der Literatur. Der ausschließlich ileale Befall wird nach Tytgat immer weniger gefunden (111), eine begrenzte reine Ileitis kommt bei 30% seiner Patienten vor. Frühmorgen et al. stellten bei 518 Patienten einen Kolonbefall in 23%, Kolon- und Ileumbefall in 59% und einen Ileumbefall in 18,2% der Fälle fest (27). Fahrländer beobachtete in 30% seiner Fälle alleinigen Kolonbefall (24); gleiche Ergebnisse bei Ottenjann (83). Andere Autoren sprechen von 60% der Lokalisation allein im Dünndarm und zu je 20% allein im Dickdarm und im Dünn- und Dickdarm (38).
Je weiter die Erkrankung zum Enddarm lokalisiert ist, desto häufiger werden anale und perianale Fisteln gefunden. Die Inzidenz der Fisteln beträgt nach Probst et al. 1% bei Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes und 100% bei Erkrankungen des Rektums (90).

5.3. Diagnose

Da die Ätiologie des Morbus Crohn noch nicht bekannt ist und daher eine positive Diagnose durch den Nachweis eines ätiologischen Agens nicht möglich ist, muß die Diagnose aus einer Vielzahl von Einzelbefunden gestellt werden.
Malchow und Daiss sind der Ansicht, daß aufgrund einer guten, sorgfältigen Anamnese bei zwei Drittel der Patienten die Diagnose vermutet werden kann (62).
Bei der körperlichen Untersuchung können Konglomerattumoren, vorwiegend im rechten Unterbauch, Druckempfindlichkeit, Meteorismus, Darmsteifungen und evtl. eine vergrößerte Leber und anale und perianale Läsionen festgestellt werden.

Die Anamnese und der klinische Befund müssen genauso wie die Röntgenuntersuchung (vor allem Darstellung des Dünndarms im Doppelkontrast durch Enteroklysma nach Sellink (102)) und die endoskopischen Befunde gemeinsam mit den histologischen Untersuchungen zur Diagnose verarbeitet werden.
Die Röntgenzeichen sind vor allem segmentaler Befall, "skip lesions", Ulcera, Stenosen, Pflastersteinrelief und Fisteln.
Gastroskopisch können Ösophagus, Magen und Duodenum, koloskopisch können der gesamte Dickdarm und das terminale Ileum beurteilt werden. Die charakteristischen Zeichen wie Rötung, longitudinale Ulcera, Pseudopolypen und Aphthen lassen die Diagnose schon mit großer Wahrscheinlichkeit stellen (1,3).
Doch gibt die Histologie von Biopsien, die bei einer endoskopischen Untersuchung entnommen wurden, beim Vorhandensein von Epitheloidzellgranulomen häufig erst den endgültigen diagnostischen Ausschlag.
Lennard-Jones hat für die Diagnose des Morbus Crohn folgende Richtlinien aufgestellt (55):

Diagnostische Kriterien bei Morbus Crohn

A. radiologische, endoskopische oder operative Kriterien
   1. diskontinuierlicher Befall
   2. Ileumbeteiligung
   3. Vorhandensein tiefer Schleimhautrisse (Fissuren)
B. Darm- und Hautbefall
   4. enterokutane Fisteln
   5. chronische Analerkrankungen
C. histologische Befunde
   6. normaler Schleimgehalt der Becherzellen im entzündeten Gebiet
   7. Lymphfollikel in Mukosa und Submukosa

Sind in der Biopsie Granulome enthalten, genügt zusätzlich eines der Kriterien 1-7 zur Diagnose. Fehlen Granulome, so müssen 3 der 7 Kriterien erfüllt sein.
Endoskopisch schwer zu erreichende Dünndarmabschnitte können, auch zur Absicherung röntgenologisch unklarer Befunde, durch eine Laparoskopie von außen beurteilt werden. Die Serosaseite des von dem transmuralen Prozeß befallenen Darmabschnittes liefert damit zusätzliche Befunde (2).
Sonographische Befunde sind am häufigsten verdickte und motilitätsgestörte, konglomerierte Darmschlingen; Abszesse, Flüssigkeitsansammlungen in abdominellen Hohlräumen durch Fistelbildungen sind auf diese Weise gut darstellbar (45).

Charakteristische Laborbefunde für den Morbus Crohn gibt es nicht. Die Laborparameter entsprechen in der Regel den entzündlichen Veränderungen; die Zeichen finden sich in der BSG, im CRP, im Blutbild, in der Serumelektrophorese und im Serum-Eisen-Kupfer-Spiegel.
Wiebeck spricht sogar davon, daß eine normale BSG einen aktiven Morbus Crohn praktisch ausschließt (119). Beeken fand keine signifikanten Unterschiede zwischen Leukozytenzahl, Lymphozyten und Granulozyten bei Morbus Crohn-Patienten gegenüber Normalpatienten, dagegen sei der Prozentsatz der Anergie auf Hauttests mit Antigenen bei Crohnpatienten größer (4).
Yuan et al. berichten von reduzierten Lymphozytenzahlen, aber normalen Monozyten- B- und T-Lymphozyten-, Helfer- und Suppressor-T-Zellzahlen (123).
Einen erhöhten Spiegel an alpha-1-Antitrypsin - als acute-phase-

Protein ein Entzündungsparameter - als Ausdruck der Aktivität der Erkrankung fanden Klasen et al. (47,49).
Goldenberg berichtet von erhöhten CEA-Werten im Serum bei 17% seiner Patienten (31).
Die Crohnsche Erkrankung ist wahrscheinlich nicht mit einem bestimmtem HLA-A-, -B-, -C- oder -D/Dr-Typus assoziiert (19,56,111). Allerdings haben diejenigen Patienten, die HLA-B27 positiv sind, eine ziemlich große Chance, einen Morbus Bechterew zu entwickeln (111).

5.4. Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der Enterokolitis Crohn umfaßt ein weites Spektrum anderer gastrointestinaler Erkrankungen.
Von Salmonellen- oder Shigelleninfektionen, Amöbenruhr über ischämische oder Bestrahlungskolitis bzw. -enteritis und Darmtuberkulose bis zur sehr seltenen Sarkoidose des Kolorektums (91) müssen alle Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Viren, Chlamydien, Clostridien, Campylobacter, Yersinien und andere können als mikrobielle Erreger genau wie bestimmte Medikamente (z.B. Antibiotika, Zytostatika, Gold, Digitalis) eine Phänokopie des Morbus Crohn hervorrufen (84). Zunehmend häufiger wird eine Erkrankung an AIDS in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinzubeziehen sein (119).
Auch das Vorkommen von Fisteln ist nach Jost für die Differentialdiagnose zurückhaltend zu bewerten, da Fisteln z.B. bei Divertikulose und Divertikulitis ebenfalls entstehen können (44).
Sind all diese differentialdiagnostischen Möglichkeiten ausgeschlossen, bleibt noch als wichtigste die Unterscheidung zwischen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die in manchen Fällen auch nach Ausschöpfen aller Untersuchungsmethoden nicht endgültig gelingt. Der Anteil der nicht-klassifizierbaren Kolitiden wird von Malchow und Daiss mit weniger als 5% angegeben (62); Ottenjann hält ihn für höher als 20% (84).

6. Therapie

Eine kausale Therapie für den Morbus Crohn gibt es nicht (22,80).

6.1. internistische Therapie

Konservative Therapie: Einer speziellen diätetischen Ernährung bedarf der Crohnpatient nach Müller-Wieland (78) nicht. Nur bei schweren Erkrankungszuständen, insbesondere bei Colitis granulomatosa mit hochgradigen Stenosierungen und Fistelbildungen, hat sich eine totale parenterale Ernährung bewährt (78).
Patienten mit Manifestationen im Dünndarm sollen auf Elementardiäten, die über nasoduodenale Verweilsonden gegeben werden, gut ansprechen (63). Müller-Wieland empfiehlt in der Rückbildungsphase und bei chronischer Verlaufsform schlackenarme Kost, um die Darmmotilität möglichst wenig anzuregen (78).
Dagegen sind Riemann und Kolb dafür, Nahrungsmittelbestandteile mit weitgehend aufgeschlossenen Kohlenhydraten zu vermeiden und dafür faserreiche zu bevorzugen, falls keine Stenosen im Verdauungstrakt vorhanden sind (95).
Lutz beschreibt eine positive Beeinflussung der entzündlichen Darmerkrankungen durch eine kohlenhydratarme Diät, was seiner Meinung nach durch die von den Kohlenhydraten hervorgerufene Insulinausschüttung und dadurch bedingte lokale Immunschwäche erklärbar sein soll (58).

Medikamentöse Therapie: Die multizentrische europäische Studie ECCDS weist Methylprednisolon als effektivstes Medikament beim aktiven Morbus Crohn nach. Bei zuvor unbehandelten Patienten ist

Salazosulfapyridin ebenso wirksam. Bei zuvor unbehandelten Patienten mit Kolonbefall wird die Kombination von Methylprednisolon plus Salazosulfapyridin empfohlen. Bei ruhendem Leiden wurden Erfolge mit verschiedenen Mitteln, auch mit Placebo, erzielt (63,64,65,112).

Prednison oder Prednisolon ist das Mittel der Wahl bei alleiniger Dünndarmmanifestation. Bei Colitis Crohn soll Metronidazol genauso wirksam sein wie Salazosulfapyridin (53). Auch für lokale infektiöse Komplikationen wird Metronidazol empfohlen (112).

Immunsuppressiva wie Azathioprin und dessen Hauptmetabolit 6-Mercaptopurin sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen als Reservemedikamente betrachtet werden (63).

Als neues Medikament gewinnt die 5-Aminosalicylsäure an Bedeutung, die als eigentliche Wirksubstanz von Salazosulfapyridin bekannt ist und dessen anscheinend unwirksame Trägersubstanz Sulfapyridin für den Großteil der Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird. Die neu eingeführte orale Applikation soll für die Behandlung des Morbus Crohn besonders geeignet sein (59,60).

Durch die gute Verträglichkeit ist auch ein günstiger Einfluß auf die Patientenkompliance zu erwarten, auf die Karbach und Ewe als wichtigsten Faktor bei der Behandlung der chronischen Erkrankungen hinweisen (46).

Als neue Therapiekontrolle beschrieben Karbach und Ewe den Einsatz der alpha-1-Antitrypsin-Clearance (47).

Neue Therapieansätze kommen auch von Dittrich et al.: zirkulierende Immunkomplexe, die wahrscheinlich Symptome an Gelenken, Haut und Augen verursachen, werden mittels Plasmapherese entfernt, wodurch der Aktivitätsindex sank und die extraintestinalen Mani-

festationen sich bei den beobachteten Patienten verringerten (17).

6.2. chirurgische Therapie

Bei behandlungsbedürftigem M.Crohn gilt grundsätzlich, daß eine operative Therapie erst indiziert ist, wenn die konservativen Möglichkeiten erschöpft sind.

Eine absolute Operationsindikation ist gegeben bei Perforation, komplettem Ileus, toxischem Megakolon, Abszess und massiver, nicht stillbarer Blutung; eine relative Operationsindikation bei konservativ therapieresistenter Erkrankung mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Stenosierung, Subileus, Konglomerattumor, Fistelbildung.

Eine definitive Heilung durch Resektion erkrankter Darmabschnitte ist unwahrscheinlich (90) und ausgesprochen selten (106).

Bei Patienten von Probst traten nach 1,3 bis 8 Jahren Rezidive auf, seiner Meinung nach typischerweise proximal der Anastomose (90).

6.3. Psychotherapie

Die Indikation zu ergänzender Psychotherapie sollte bei Patienten mit Morbus Crohn grundsätzlich erwogen werden (26,85).

III. E I G E N E   U N T E R S U C H U N G E N

1. Krankengut und Methode

In der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden wurden von 1975 - 1984 332 Patienten mit Morbus Crohn behandelt. Bei 247 Patienten wurde eine feingewebliche Untersuchung durchgeführt, wobei die Gewebsentnahme entweder bei Koloileoskopie oder bei Darmresektion und Fistelgangoperation erfolgte. Von den restlichen 85 Patienten sahen 53 die Chirurgen zur Beratung, Fistelsanierung, Abszeßausräumung etc., ohne daß eine Histologie gewonnen wurde. Die 32 übrigen Patienten kamen zur internistischen Konsultation; bei ihnen wurden Therapievorschläge ausgearbeitet, nicht invasive Untersuchungen und Beratungsgespräche durchgeführt, nachdem die Diagnose schon außerhalb gestellt worden war, so daß auch diese Patientengruppe in der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt werden konnte.

Zur Auswertung gelangten also nur die Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung von Gewebe erfolgte, das in einer der oben genannten Formen gewonnen worden war. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf dieses Patientenkollektiv gemäß dem Ziel der vorliegenden Arbeit, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der histologischen Besonderheiten bei der Crohnschen Krankheit - nämlich dem Auftreten von Granulomen - und anderen Faktoren zu untersuchen.

Aus den Krankenblättern der DKD wurden die Daten der Patienten auf Erhebungsbögen übertragen und anschließend vergleichend untersucht.

Dabei interessierte:

- der histologische Befund von Biopsien bei der Koloileoskopie
- der Ort der Entnahme
- Vergleichsbeobachtungen bei wiederholten Koloileoskopien mit eventueller Befundänderung
- der histologische Befund bei Resektion von befallenen Darmanteilen
- der histologische Befund von Probeexcisionen bei Fisteloperationen
- die Eigenanamnese mit außerdem aufgetretenen immunologischen Erkrankungen
- folgende Laborwerte jeweils zur Zeit der Gewebsentnahme:
  - Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
  - in der Eiweißelektrophorese die a_1-, a_2-, y-Globuline
  - Differentialblutbild
  - Eisen- und Kupferkonzentrationen im Serum
- der eventuell bestimmte HLA-Phänotyp
- die Familienanamnese im Sinne einer familiären Häufung des Morbus Crohn.

Die Ergebnisse sind in Tabellen zusammengestellt und zur anschaulichen Betrachtung, auch zu einer möglichen Patiententypisierung, teilweise bildlich dargestellt.

2. Ergebnisse

Von den 247 Crohnpatienten, bei denen eine histologische Untersuchung von bei Koloileoskopie, Resektion oder Fisteloperation entnommenem Gewebe erfolgte, waren in insgesamt 23,1% der Fälle, nämlich bei 57 Patienten die für den Morbus Crohn charakteristischen Epitheloidzellgranulome zu finden.

Gesamtübersicht über die vorgenommenen histologischen Untersuchungen bei 247 Crohnpatienten

	Koloileoskopie	Resektion	Fistel-Op
Granulome	40 (10,3%)	10 (23,8%)	15 (27,8%)
keine Granulome	348 (89,7%)	32 (76,2%)	39 (72,2%)
Gesamt	388 (100,0%) Koloileoskopien	42 (100,0%) Resektionen	54 (100,0%) Fisteloperationen

Insgesamt waren 57 Patienten "granulompositiv". Bei 50 dieser Patienten konnten Granulome nur ein einziges Mal in ihrem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden, bei 4 Patienten waren sie bei wiederholter Koloileoskopie ein zweites Mal vorhanden, bei 4 Patienten fanden sich Granulome sowohl in endoskopisch entnommenem Gewebe, als auch im Resektionsgut.
Bei nur einem Patienten traten Granulome in größerem zeitlichen Abstand bei zwei von mehreren Koloileoskopien und außerdem im resezierten Darmanteil auf.

Auf der nächsten Seite folgt eine Gesamtübersicht von allen 247 Crohnpatienten.
In einer Reihe werden jeweils die vorgenommenen Untersuchungen und Operationen aufgelistet.
"F" steht für Fisteloperation,
"R" für Resektion und
"C" für Coloileoskopie.
Die Untersuchungen, bei denen Granulome gefunden wurden, sind farbig markiert, um so einen optischen Eindruck über die mögliche Konstanz des Granulomvorkommens zu geben.

Zum selben Zweck folgt auf der übernächsten Seite eine Übersicht über das "Vorkommen" der Granulome bei den 57 "Granulompatienten". Die "granulomhaltigen" Untersuchungen sind wieder zur Hervorhebung besonders markiert.

1			c	63	f	r	ccCc	125			c	187		r	cc
2			c	64	F			126			cc	188	f	r	cc
3			cc	65			c	127			c	189			C
4			cccc	66			cc	128			c	190			c
5		rR	cccccCccccc	67		r	c	129			ccc	191			c
6			cc	68			c	130	f		c	192			c
7	ff	r	cccc	69			C	131			c	193			c
8	f		CCccc	70	F		c	132	f			194	F		
9	F			71			Cc	133			ccc	195			c
10		R	cccccc	72			c	134			cc	196		r	ccc
11			c	73			c	135			c	197			cc
12			c	74			c	136			cc	198			c
13		r	c	75			c	137	Ff			199			c
14	f	r	ccc	76			c	138	f			200			cc
15			c	77			c	139	Ff		c	201			c
16			cc	78		r	cccc	140			c	202			c
17			cCc	79	f			141			c	203		r	ccc
18		r	c	80			cc	142	f		c	204			c
19		r	ccccc	81			c	143			C	205			cc
20			cC	82			c	144			C	206		r	c
21	F		c	83	f		c	145			Cc	207			c
22	f		cccccc	84			C	146			c	208			ccc
23			cc	85			c	147			c	209			c
24		r	cccccc	86			c	148			c	210			c
25			cc	87			cc	149			c	211		r	c
26			cc	88			c	150	f		c	212			c
27			cc	89			c	151			cc	213			c
28			c	90			c	152			c	214			c
29			cc	91			c	153			c	215			C
30			cCcc	92		r		154			c	216			c
31			cc	93			c	155			c	217		R	
32			c	94			c	156			c	218			CC
33			c	95			c	157		r	cccc	219			c
34	f	r		96			c	158			c	220			cc
35		R	Ccc	97			c	159			c	221			c
36		R	ccc	98			c	160		r	cc	222		r	c
37			cc	99			c	161			c	223			c
38			Cccc	100			c	162			c	224			c
39			cc	101		r	ccc	163		R	c	225			c
40			ccCCc	102			c	164			c	226			cc
41			ccc	103	F		c	165			ccccc	227		r	c
42			Cc	104			cc	166			C	228			cc
43			C	105	F			167			C	229			C
44			c	106			C	168			ccc	230			cc
45			Cc	107			c	169		R	cc	231		r	c
46			ccccc	108			c	170		r	cc	232			c
47			c	109	F		c	171			C	233			c
48	ff	r	c	110			c	172			c	234	F		
49			cc	111		r	c	173			c	235			c
50			c	112	f	rR	Ccccc	174			c	236			c
51			C	113			c	175			C	237			c
52	fff			114			c	176			cc	238	F		
53			C	115	F		c	177			c	239			c
54			c	116			C	178			c	240			cc
55	F			117		R	cc	179			c	241			c
56			c	118	f		cc	180			c	242		r	cc
57		R	cCcC	119			ccccc	181			cc	243			C
58			ccc	120			c	182			c	244		r	cc
59			C	121	f		c	183		r	c	245			cc
60			C	122			cc	184			c	246			c
61	F		c	123			cc	185	f		cc	247			c
62	f		Cc	124			c	186			cc				

Übersicht über das "Vorkommen" der Granulome bei den 57 "Granulompatienten"

(Die Numerierung der Patienten von S. 23 wurde beibehalten.)

5		rR	cccccCccccc
8	f		CCccc
9	F		
10		R	cccccc
17			cCc
20			cC
21	F		c
30			cCcc
35		R	Ccc
36		R	ccc
38			Cccc
40			ccCCc
42			Cc
43			C
45			Cc
51			C
53			C
55	F		
57		R	cCcC
59			C
60			C
61	F		c
62	f		Cc
63	f	r	ccCc
64	F		
69			C
70	F		c
71			Cc
84			C

103	F		c
105	F		
106			C
109	F		c
112	f	rR	Ccccc
115	F		c
116			C
117		R	cc
137	Ff		
139	Ff		c
143			C
144			C
145			Cc
163		R	c
166			C
167			C
169		R	cc
171			C
175			C
189			C
194	F		
215			C
217		R	
218			CC
229			C
234	F		
238	F		
243			C

2.1. Ergebnisse bei Koloileoskopie

Insgesamt wurden 388 Koloileoskopien an 234 Crohnpatienten durchgeführt. In 10,3% der Untersuchungen (bei 40 Koloileoskopien) wurden bei der histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes Granulome gefunden (s. Tab. S. 21).
Die Longitudinalbetrachtung der Befunde von Patienten mit mehrfacher Endoskopie (in Tab. S. 23) zeigt, daß trotz häufiger - z.T. bis zu 11mal wiederholter - Koloileoskopie (s. Tab. unten) mit jeweils mehreren Probebiopsien bei 32 Patienten nur bei einer einzigen Endoskopie Granulome entdeckt wurden, nur bei 4 Patienten waren sie anhand weiterer Koloileoskopien ein zweites Mal zu bestätigen. Bei 11 Patienten mit 4-6 Koloileoskopien wurden endoskopisch keine Granulome gefunden, obwohl in einem Fall mit 6 bezüglich Granulomen negativen Koloileoskopien diese bei der Resektion nachgewiesen werden konnten.

Zahl der Koloileoskopien pro Patient

Anzahl der Patienten	mit	x Koloileoskopien
151		1
51		2
13		3
8		4
7		5
3		6
1		11
Gesamt 234 Patienten	mit	388 Koloileoskopien

In der Mehrzahl der Fälle wurden während der Koloileoskopie mehrere Biopsien von unterschiedlichen Stellen im Darm entnommen.

Zahl der Biopsien (von verschiedenen Stellen im Darm) pro Koloileoskopie

Anzahl der Koloileoskopien	mit x Biopsien
67	1
86	2
73	3
61	4
46	5
19	6
19	7
7	8
1	9
Gesamt 379 Koloileoskopien	1244 Biopsien

Die Biopsien stammen in unterschiedlichem Ausmaß von den verschiedenen Darmregionen (s. Auflistung auf der folgenden Seite). Mit besonderer Vorliebe wurde aus dem Bereich terminales Ileum - Caecum und Sigma - Rektum biopsiert.

Verteilung des Entnahmestellen	Entnahmehäufigkeit	
terminales Ileum	225	(18,1%)
Bauhinsche Klappe	86	(6,9%)
Caecum	140	(11,3%)
Colon ascendens	97	(7,8%)
rechte Flexur	82	(6,6%)
Colon transversum	116	(9,3%)
linke Flexur	93	(7,5%)
Colon descendens	97	(7,8%)
Sigma	170	(13,7%)
Rektum	138	(11,1%)
Gesamt	1244 Biopsien	(100 %)

Von den insgesamt 1244 entnommenen Biopsien in unserem Krankengut waren 47 in der Histologie granulomhaltig, das sind 3,8% aller Biopsate.

Verteilung der Granulomlokalisation	Häufigkeit des Granulomnachweises an dieser Stelle	
terminales Ileum	8	(17,0%)
Caecum	5	(10,6%)
rechte Flexur	4	(8,5%)
Colon transversum	6	(12,8%)
linke Flexur	2	(4,3%)
Colon descendens	5	(10,6%)
Sigma	5	(10,6%)
Rektum	12	(25,5%)
Gesamt	47mal	(100%) Granulome

Verteilung der Entnahmestellen verglichen mit der Lokalisation der Granulome

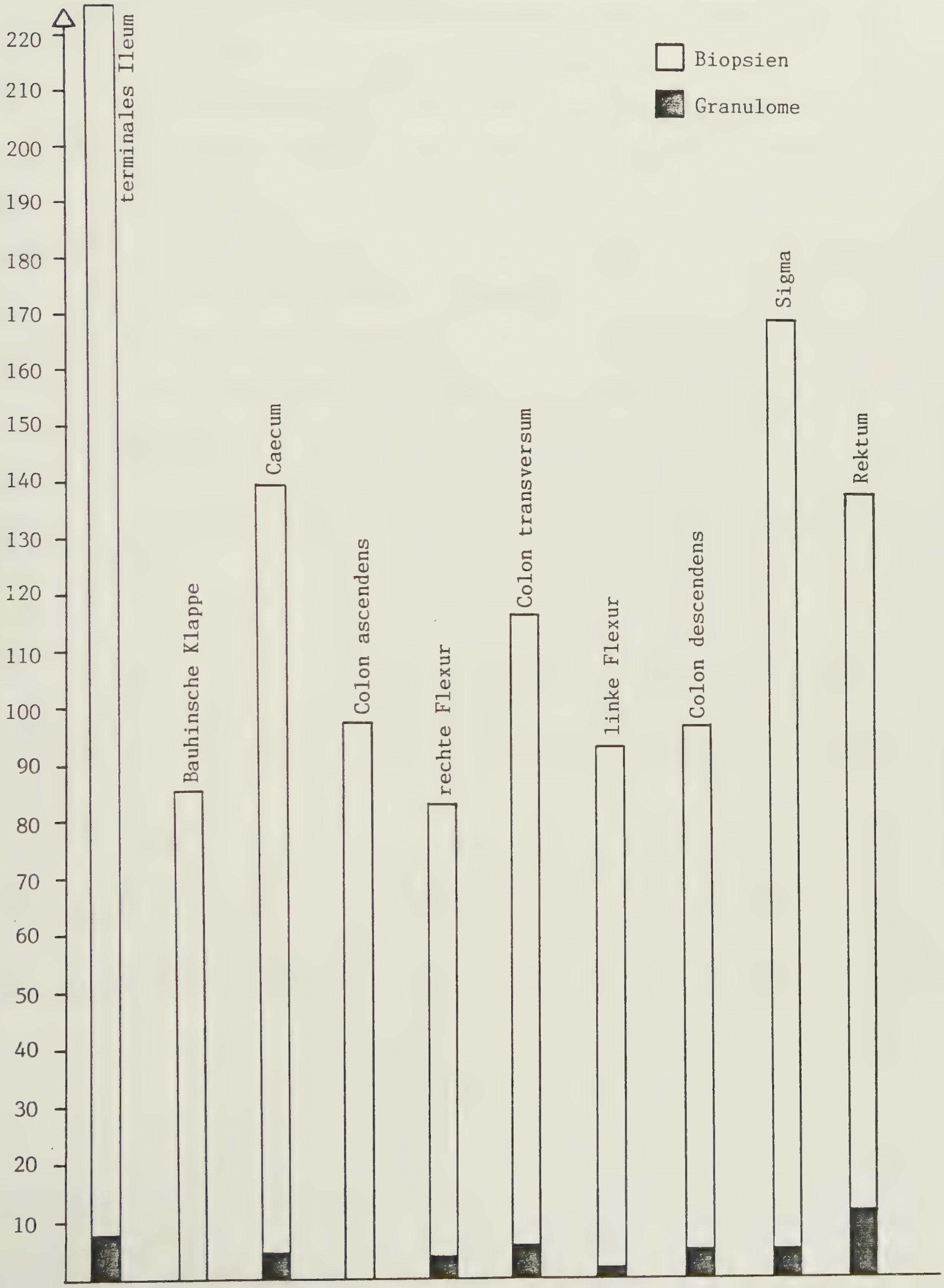
	Entnahmehäufigkeit		Häufigkeit des Granulomnachweises		Granulom-/Biopsiehäufigkeit
terminales Ileum	225	(18,1%)	8	(17,0%)	3,8%
Bauhinsche Klappe	86	(6,9%)	-		0 %
Caecum	140	(11,3%)	5	(10,6%)	3,6%
Colon ascendens	97	(7,8%)	-		0 %
rechte Flexur	82	(6,6%)	4	(8,5%)	4,9%
Colon transversum	116	(9,3%)	6	(12,8%)	5,2%
linke Flexur	93	(7,5%)	2	(4,3%)	2,2%
Colon descendens	97	(7,8%)	5	(10,6%)	5,2%
Sigma	170	(13,7%)	5	(10,6%)	2,9%
Rektum	138	(11,1%)	12	(25,5%)	8,7%
Gesamt	1244 Biopsien	(100 %)	47mal Granulome	(100%)	3,8% totale Granulomausbeute

Bezogen auf die Zahl der Biopsien war die größte Ausbeute an Granulomen im Rektum mit 8,7%; Colon transversum und Colon descendens liegen mit 5,3% über dem Durchschnitt.
Keine Granulome gab es im Bereich der Bauhinschen Klappe und im Colon ascendens, an diesen Stellen wurde daher im Verhältnis zur "Granulomchance" zu häufig (15% aller Biopsien stammen von dort) biopsiert.

Zur anschaulichen Betrachtung folgt auf der nächsten Seite eine graphische Darstellung der Granulomausbeute.

Vergleich von Biopsie- und Granulomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten

Granulomausbeute als <u>Anzahl des Granulomnachweises/Anzahl der Biopsien</u>



Die Häufigkeitsverteilung des Granulomvorkommens zeigt einen eindeutigen Gipfel im Bereich des Rektums, ein weiteres Maximum findet sich im terminalen Ileum.

Setzt man dazu die Häufigkeitsverteilung der Biopsiestellen in Vergleich, so läßt sich folgendes feststellen:

- In unserem Krankengut wurde ein Viertel der Granulome im Rektum gefunden, obwohl nur 11% aller Biopsien von dort stammen.
- Mehr als ein Drittel der Granulome wurden im Bereich von Rektum und Sigma zusammen gefunden.
- Bei den Entnahmen vom Rektum bis zur linken Kolonflexur fand sich über die Hälfte aller durch Biopsien bei Koloileoskopien nachgewiesenen Granulome.

Hier nochmals eine Gegenüberstellung der Ergebnisse im unteren Darmabschnitt:

	Biopsiehäufigkeit 1244 = 100%	Granulomhäufigkeit 47 = 100%
Rektum	11,1%	25,5%
Rektum + Sigma	24,8%	36,1%
Rektum + Sigma + Colon descendens	32,6%	46,7%
Rektum + Sigma + Colon descendens + linke Flexur	40,1%	51,0%

2.2. Ergebnisse bei Resektion

42 Patienten aus unserem Krankengut mußten sich im Verlauf ihrer Krankheit einer oder mehreren Operationen zur Beseitigung einer Stenose oder anderer Komplikationen unterziehen. Bei der histologischen Untersuchung des Resektionsgutes konnten in 23,8% der Fälle Granulome nachgewiesen werden. Bei 4 Patienten wurden Granulome zu anderer Zeit auch im histologischen Schnitt bei Probebiopsie gefunden, in zwei Fällen stimmte deren Lokalisation bei Koloileoskopie und Resektion überein.
Bei 6 anderen Patienten fanden sich auch bei bis zu sechsmal wiederholter Koloileoskopie mit jeweils einigen Gewebsentnahmen keine typischen histologischen Veränderungen, obwohl im Resektionsgut die Granulome vorhanden waren.

Häufigkeitsverteilung in den verschiedenen Darmabschnitten

Vorkommen von Granulomen im Resektionsgut	bei x Patienten
terminales Ileum	3
Appendix	1
Colon	4
regionärer Lymphknoten	1
Dünndarm + regionärer Lymphknoten	1
Gesamt	10 Patienten

Vorkommen der Granulome in den verschiedenen Wandschichten im Resektionsgut	x mal
nur in der Mucosa	-
nur in der Submucosa	1
nur in der Muscularis	-
nur in der Subserosa	1
in Mucosa + Submucosa + Muscularis	1
in Submucosa + Muscularis + Subserosa	1
in Submucosa + Muscularis	1
in allen Wandschichten	2
ohne Angaben	2

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung des Resektionsgutes verdeutlicht die Schwierigkeit, mit Hilfe der bei Endoskopie gewonnenen oberflächlichen Gewebspartikel Granulome nachzuweisen, da sich diese doch in Schichten verbergen können, die der Biopsiezange unzugänglich sind.

2.3. Ergebnisse bei Fisteloperationen

In unserem Krankengut gab es 54 Patienten, bei denen perianale Fisteln, die sich im Verlauf der Krankheit entwickelt hatten, operiert werden mußten.
Von dem entnommenen Gewebe schickten die Chirurgen Proben zur histologischen Untersuchung. Bei 15 Patienten (27,8%) waren diese Proben granulomhaltig.
7 der 54 obengenannten Patienten wurden in unserer Klinik auch koloskopiert. Bei keinem dieser Patienten konnten jedoch in den bei der Koloileoskopie entnommenen Biopsien Granulome nachgewiesen werden.
Umgekehrt gab es in unserem Krankengut 4 Patienten, bei denen endoskopisch gewonnene Biopsien granulomhaltig waren, aber die feingewebliche Untersuchung von bei später notwendigen Fisteloperation entnommenen Präparaten ohne diesen typischen histologischen Befund blieb.

3. Versuch einer Patiententypisierung

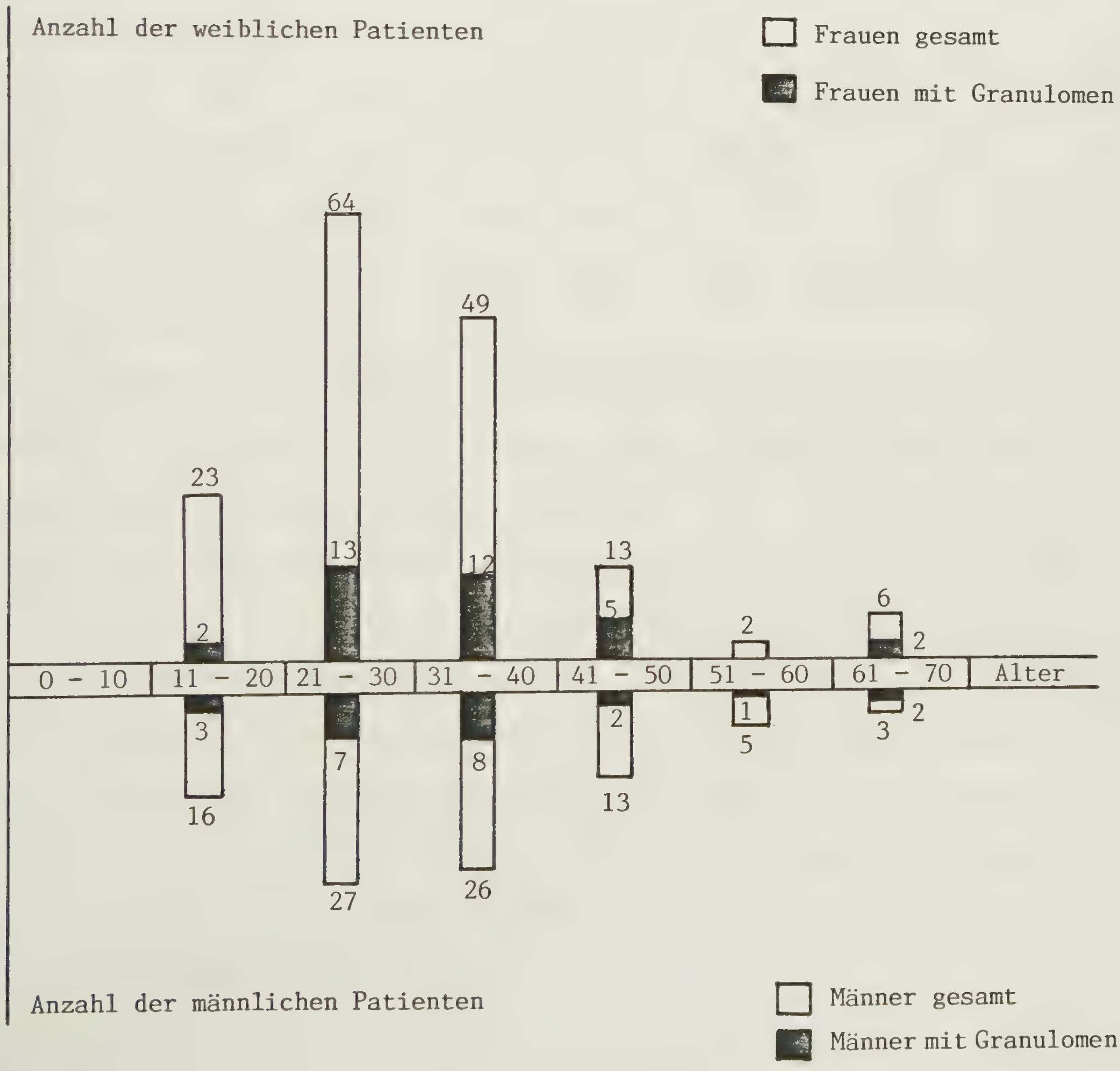
3.1. Altersverteilung - 3.2. Geschlechtsverteilung

Alter in Jahren	Frauen	Männer	Gesamt
0 - 10	-	-	-
11 - 20	23 (14,6%)	16 (17,8%)	39 (15,8%)
21 - 30	64 (40,7%)	27 (30,0%)	91 (36,8%)
31 - 40	49 (31,2%)	26 (28,9%)	75 (30,4%)
41 - 50	13 (8,3%)	13 (14,4%)	26 (10,5%)
51 - 60	2 (1,3%)	5 (5,5%)	7 (2,8%)
61 - 70	6 (3,8%)	3 (3,3%)	9 (3,6%)
Gesamt	157 (100 %) Frauen	90 (100 %) Männer	247 (100 %) Patienten

	Gesamt 247 Patienten	57 Patienten mit Granulomen	190 Patienten ohne Granulome
Frauen	157 (63,6%)	34 (59,6%)	123 (64,7%)
Männer	90 (36,4%)	23 (40,4%)	67 (35,3%)
Gesamt	247 (100 %)	57 (100 %)	190 (100 %)

	Gesamt 247 Patienten	157 Frauen	90 Männer
mit Granulomen	57 (23,1%)	34 (21,7%)	23 (25,6%)
ohne Granulome	190 (76,9%)	123 (78,3%)	67 (74,4%)
Gesamt	247 (100 %)	157 (100 %)	90 (100 %)

Alter in Jahren	Gesamt Frauen	Frauen mit Granulomen	Gesamt Männer	Männer mit Granulomen
0 - 10	-	-	-	-
11 - 20	23 (14,6%)	2 (5,9%)	16 (17,8%)	3 (13,0%)
21 - 30	64 (40,8%)	13 (38,2%9	27 (30,0%)	7 (30,4%)
31 - 40	49 (31,2%)	12 (35,3%)	26 (28,9%)	8 (34,8%)
41 - 50	13 (8,3%)	5 (14,7%)	13 (14,4%)	2 (8,7%)
51 - 60	2 (1,3%)	-	5 (5,5%)	1 (4,3%)
61 - 70	6 (3,8%)	2 (5,9%)	3 (3,3%)	2 (8,7%)
Gesamt	157 (100 %)	34 (100 %)	90 (100 %)	23 (100 %)



Die Geschlechtsverteilung zeigt in unserem Krankengut von 247 Crohnpatienten 157 Frauen (63,6%) und 90 Männer (36,4%).
Von den insgesamt 57 "Granulompatienten" waren 34 weiblich (59,6%) und 23 männlich (40,4%).
Die männlichen Patienten wiesen in 25,6%, die weiblichen in 21,7% Granulombildungen auf. Diese Geschlechtsdifferenz ist jedoch nicht signifikant.

Die Altersverteilung zeigt einen eindeutigen Häufigkeitsgipfel der Krankheit im 3. Lebensjahrzehnt. Zwei Drittel unserer Patienten waren zwischen 21 und 40 Jahre alt. Bei den Frauen war dieser Gipfel noch eindeutiger als bei den Männern.
Die Verteilung der Granulomhäufigkeit hat ihren Gipfel ebenfalls im 3. und 4. Lebensjahrzehnt.
Bei jüngeren Frauen (11-20 Jahre) fanden sich relativ wenig Granulome (2 Patientinnen "granulompositiv" von 23 dieser Altersgruppe), bei den älteren (41-70 Jahre) relativ viel (7 von 21 Patientinnen).
Bei den Männern waren im Alter von 41-50 Jahren nur 2 "granulompositiv", im Alter von 51-70 Jahren waren es wie bei den Frauen relativ mehr, nämlich 3 von 8 Patienten.
In unserem Krankengut schwankt also das Vorkommen der Granulome mit dem Alter: besonders wenige bei jungen Frauen und besonders viele bei älteren Männern.
Man muß aber berücksichtigen, daß in dem wesentlichen Zeitabschnitt des Auftretens des Morbus Crohn, nämlich im Alter von 20-50 Jahren, sich die Granulom- und die Altersverteilung weitgehend entsprechen, und daß im höheren Alter eine nur geringe Fallzahl vorhanden war.

Die Signifikanzberechnungen in diesem Kapitel (III.3.) bezüglich einer Patiententypisierung mit Einteilung der Crohnpatienten in "Granulom"- und "Nichtgranulom"-Patienten erfolgte mit dem Vierfelder-Chi²-Test.

Für signifikante Ergebnisse wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrundegelegt.

Über die Auswertung von Vierfeldertafeln s.u.*

Als Beispiel nachfolgend eine Vierfeldertafel zum Geschlechtsverhältnis bei "Granulom"- und "Nichtgranulom"-Patienten.

	ohne Granulome	mit Granulomen	Gesamt
Frauen	123 (49,8%)	34 (63,6%)	157 (63,6%)
Männer	67 (27,1%)	23 (9,3%)	90 (36,4%)
Gesamt	190 (76,9%)	57 (23,1%)	247 (100 %)

Chi'sqr (1, N=247) = 0,490 p = 0,4911

V'sqr (1, N=247) = 0,488 p = 0,4920

Ergebnis: kein signifikanter Unterschied

* L. Sachs: Angewandte Statistik
Springer Verlag, Heidelberg 1984, 6. Auflage, 269 ff

3.3. Laborwerte

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Granulomen in der Biopsie und bestimmten Laborwerten festzustellen, wurden nur die Laboruntersuchungen ausgewertet, die jeweils zur Zeit einer Koloileoskopie gemacht wurden.
Die Laborwerte der "granulompositiven" Patienten wurden denen der "granulomnegativen" gegeübergestellt. Zusätzlich wurden die Laborwerte der "granulompositiven" Patienten getrennt in solche, die am Tag der "granulomhaltigen" Koloileoskopie festgestellt wurden und solche, bei denen in der Biopsie am selben Tag keine Granulome vorkamen.
Um ein eventuell gleichzeitiges Auftreten von Granulomen in der Biopsie und beispielsweise besonders stark erhöhter oder auch erniedrigter Lymphozytenzahl festzustellen, wurden die Häufigkeiten gezählt, mit denen bestimmte Laborkonstellationen auftraten. Dabei wurden - außer der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit - nur pathologische Werte, die besonders für eine Entzündungsreaktion sprechen, berücksichtigt.
Von den "granulompositiven" Patienten konnten insgesamt 97 Laboruntersuchungen mit gleichzeitiger Koloileoskopie ausgewertet werden. Bei der Differenzierung in "granulomhaltige" und "nichtgranulomhaltige" Koloileoskopien blieben für erstere 33 Fälle mit Laborbestimmungen, für zweitere waren es 64.
Von den "granulomnegativen" Patienten wurden insgesamt 224 Laboruntersuchungen mit gleichzeitiger endoskopischer Biopsieentnahme gezählt.

Natürlich wurden nicht bei jedem Patienten die gleichen Laboruntersuchungen durchgeführt, so daß bei variierender Gesamtzahl der jeweiligen Laborbestimmung auf eine Prozentangabe verzichtet wurde und nur eine Häufung der oben erwähnten pathologischen Werte gesucht wurde.
Die vergleichende Gegenüberstellung der Laborwerte zeigt jedoch keine Unterschiede in deren Häufungen bei "granulompositiven" und "granulomnegativen" Patienten.

s. Tabelle auf der folgenden Seite

Laborwerte (jeweils Anzahl des Vorkommens)

		granulompositive Patienten		granulomnegative Patienten
	granulompos. Patienten	bei granulom-pos. Koloileoskopie	bei granulom-neg. Koloileoskopie	
BSG mm/h				
0-20	37 (45,1%)	11 (33,3%)	26 (53,1%)	88 (39,3%)
21-40	26 (31,7%)	8 (24,2%)	18 (36,7%)	75 (33,5%)
41-60	13 (15,9%)	10 (30,3%)	3 (6,1%)	40 (17,9%)
61-80	3 (3,6%)	1 (3,0%)	2 (4,1%)	15 (6,7%)
81-...	3 (3,6%)	3 (9,1%)	-	6 (2,7%)
	82 (100 %)	33 (100 %)	49 (100 %)	224 (100 %)
a_1 > 4 rel%	32	15	17	97
a_2 > 10 rel%	35	18	17	144
y > 20 rel%	16	9	7	49
Leukozyten > 10000/mm^3	20	8	12	57
Lymphozyten				
< 25 rel%	35	15	20	76
> 40 rel%	1	-	1	2
Monozyten > 6 rel%	13	5	8	33
Stabkernige > 5 rel%	1	-	1	3
Eosinophile > 4 rel%	3	2	1	8
Fe < 70µg/dl	40	20	20	118
Cu > 150µg/dl	18	6	12	67

3.4. HLA-Phänotyp

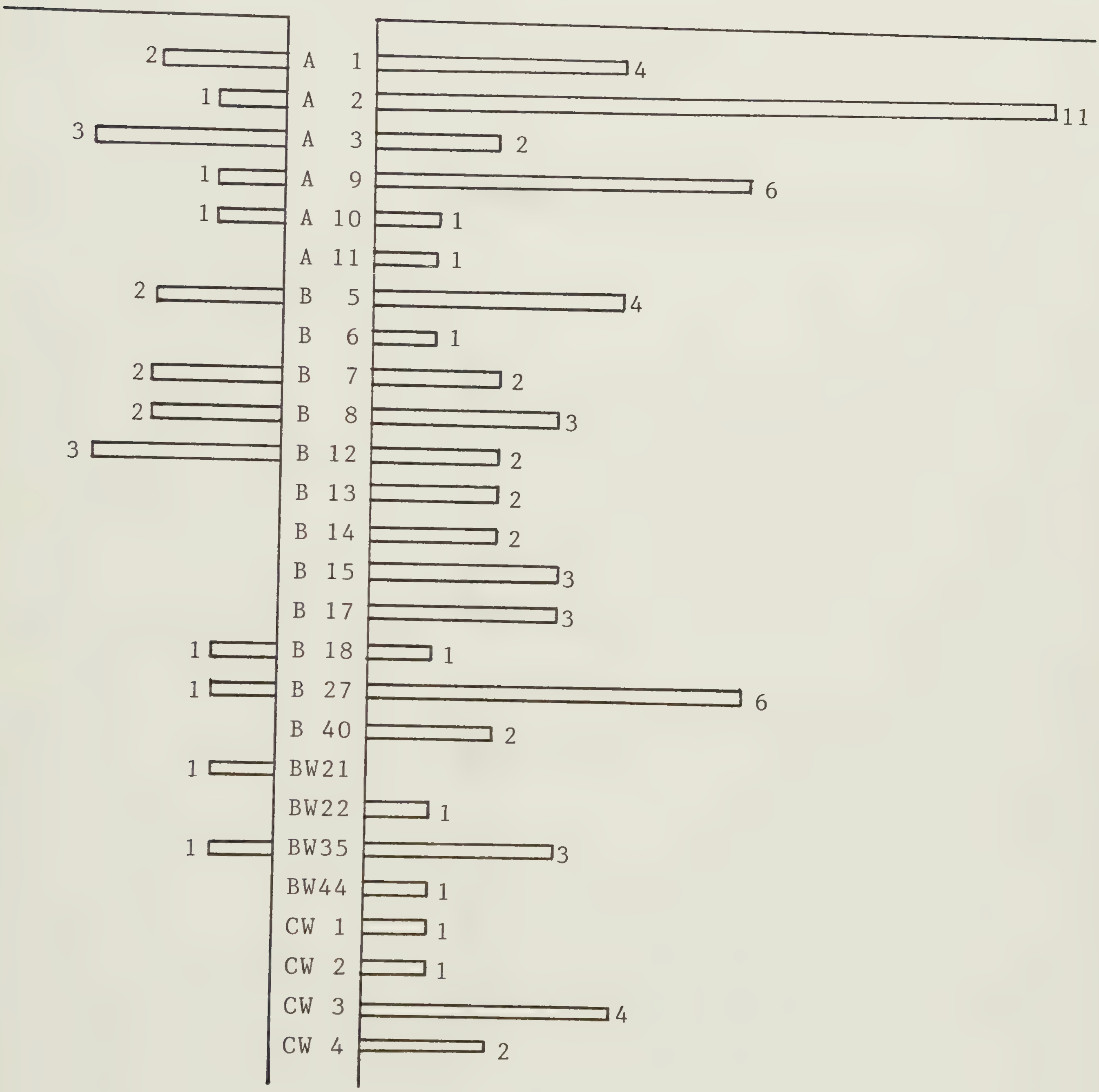
Ausgewertet wurden die HLA-Typisierungen von 7 "Granulompatienten" und von 22 "Nichtgranulompatienten".
Zur besseren Anschaulichkeit nachfolgend eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten des Vorkommens der einzelnen HLA-Loci.

Ein signifikanter Unterschied beim HLA-Typ ergab sich bei HLA-A3 (p = 0,0369) und bei HLA-B12 (p = 0,0369).
Diese beiden HLA-Typen kamen signifikant häufiger bei den granulombildenden Patienten vor.
Bei der insgesamt geringen Zahl der HLA-Phänotypbestimmungen in unserem Krankengut läßt sich allerdings keine Zuordnung von HLA-Typ zu "Granulom"- oder "Nichtgranulom"-Patienten herstellen.
Da nur bei 7 der 57 "Granulompatienten" eine HLA-Typisierung vorgenommen worden war, ist damit eine Aussage bezüglich des HLA-Typs beim "Granulompatient" nicht möglich.

HLA-Typisierung

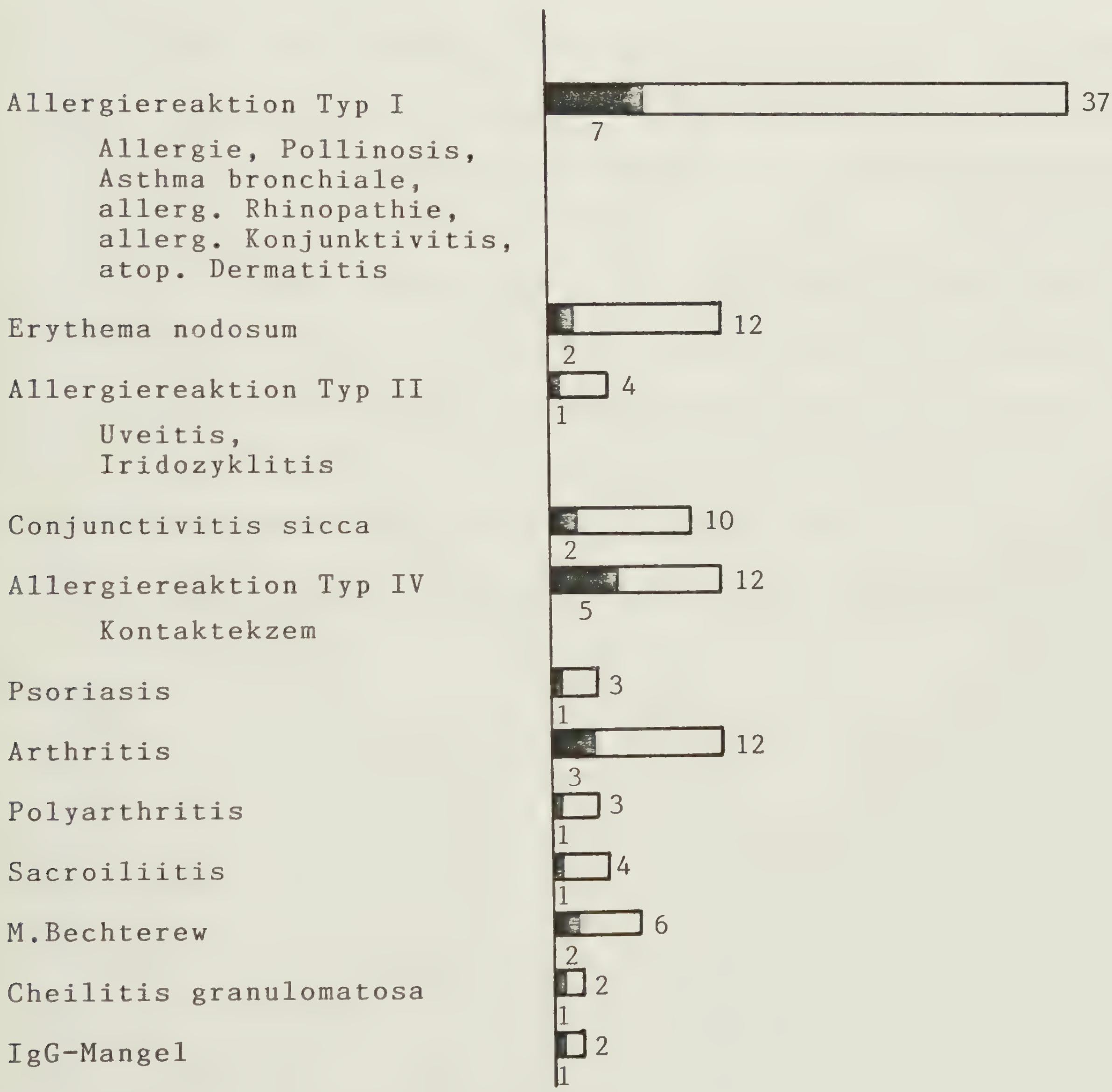
bei Patienten mit Granulomen
gesamt 7 Patienten

bei Patienten ohne Granulome
gesamt 22 Patienten



3.5. Nebenerkrankungen

Ebenso läßt sich im Auftreten von Nebenerkrankungen - vor allem immunologischen Erkrankungen - keine signifikante Häufung einer oder mehrerer Erkrankungen bei den "Granulom"-Patienten im Gegensatz zu den "Nichtgranulom"-Patienten feststellen.



☐ Vorkommen der Erkrankung bei allen 247 Crohnpatienten

■ Vorkommen der Erkrankung bei den 57 "Granulompatienten"

Zum Versuch einer Patiententypisierung läßt sich zusammenfassend sagen:

- Männer scheinen in unserem Krankengut - in Absolutzahlen weniger stark vertreten - etwas häufiger zu Granulomen zu neigen als Frauen. Signifikant ist die Geschlechtsdifferenz jedoch nicht.
- Die größte Häufung in bezug auf das Alter der Patienten liegt im 3. und 4. Lebensjahrzehnt; sowohl bei den Crohnpatienten überhaupt als auch bei den granulombildenden Patienten.
- Anhand bestimmter Laborwerte, HLA-Typisierungen oder dem Auftreten von bestimmten Begleiterkrankungen konnte keine Zuordnung zu "granulompositiven" oder "granulomnegativen" Patienten gemacht werden.
- Ein G R A N U L O M T Y P ließ sich mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht herauskristallisieren.

IV. D I S K U S S I O N

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Daten von 247 Crohnpatienten herauszufinden, ob Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der für den Morbus Crohn typischen Granulome und bestimmten von den Patienten vorgegebenen Faktoren existieren.

Der Versuch einer Patiententypisierung wurde unternommen in der Gegenüberstellung von Alter, Geschlecht, Laborwerten, HLA-Phänotyp und Nebenerkrankungen von Patienten, die Granulome bildeten und solchen, bei denen keine gefunden wurden.
Insgesamt kann man sagen, daß eine Einteilung in "Granulom"- und "Nichtgranulom"-Patienten anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht gelang.

In der Literatur wird von Holdstock eine signifikante Verminderung der Granulomhäufigkeit in Biopsien und Resektionspräparaten bei HLA-B8-positiven Patienten berichtet, im Granulomvorkommen bei HLA-B12-Typ konnte er keinen Unterschied feststellen (42).
Dazu im Gegensatz war in unserem Krankengut eine signifikante Häufung des HLA-B12-Typs bei den "granulompositiven" Patienten zu verzeichnen. Eine weitere Häufung gab es im HLA-A3-Typ bei den granulombildenden Patienten (s. Tab. S.42).
Chambers und Morson unternahmen ebenfalls den Versuch, zwei Formen von Morbus Crohn zu unterscheiden - einen mit und einen ohne Granulome. Sie stellten dabei fest, daß die Granulomhäufigkeit vom Ileum zum Anus zunimmt (Dünndarm : Dickdarm : Rektum : Anus = 1 : 6 : 18 : 36) (9). Des weiteren sahen sie eine Abnahme

der Granulomhäufigkeit in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer (9,99).
Diese Aussage kann für unser Krankengut nicht bestätigt werden: Unter den insgesamt 36 Patienten, bei denen Granulome in endoskopisch gewonnenen Biopsien nachgewiesen wurden, waren 7 Patienten, bei denen Granulome erst im späteren Krankheitsverlauf bei einer Wiederholungsileokoloskopie gefunden wurden (s. Tab. S. 24).
Die Behauptung von Morson, daß ein Patient, der einmal Granulome hatte, diese auch wieder zeigen würde in wiederkehrenden Läsionen (72), trifft für unser Krankengut nicht zu.
Von den 57 granulombildenden Patienten wurden nur bei insgesamt 7 Patienten bei erneuter Untersuchung wieder Granulome gefunden, unabhängig davon, ob das Gewebsmaterial endoskopisch-bioptisch oder chirurgisch gewonnen worden war. (s. Tab. S. 24).
Chambers und Morson konnten außerdem in ihrem Krankengut eine signifikant bessere Prognose für im Dickdarm granulombildende Patienten stellen, da diese weniger zu Rezidiven neigten (9).
Insgesamt lehnten die Autoren aber eine Einteilung der Crohnpatienten in zwei Gruppen, in solche mit und solche ohne Granulome als zu vereinfachend ab (9).
Auch bei Glass und Baker war die Rezidivrate der granulombildenden Patienten wesentlich geringer als bei den nicht granulombildenden Patienten (30).
Wolfson et al. zeigten dagegen, daß bei ihren Patienten kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Granulomen im Resektionsgut und der postoperativen Rezidivrate bestand (121).
Wir selbst fanden bei unseren granulombildenden Patienten z.T. häufige und sehr schwere Rezidive.

Die endoskopisch-bioptische Granulomausbeute war in unserem Krankengut - bezogen auf die Biopsiehäufigkeit - mit insgesamt 3,8% (d.h. 38 von 1000 Biopsien waren granulomhaltig) gering. Die größte Ausbeute wurde in den distalen Darmabschnitten gewonnen; eine besonders günstige Relation von Granulom/Biopsie ergab sich im Rektum.

Um die Granulomausbeute zu steigern, wird in der Literatur häufig die Anfertigung von Serienschnittuntersuchungen empfohlen (107,122). Petri et al. zeigten, daß eine begrenzte Anzahl von Serienschnitten inadäquat ist, und daß nur vollständige Serienschnittuntersuchungen davor schützen, Granulome zu übersehen. Bei ihren Patienten fertigten sie 623 Schnitte pro Biopsie an und hatten so in 28% der Fälle Granulome entdeckt (86).
Auch Schmitz-Moormann et al. beschäftigten sich mit der Frage, wieviele Serienschnitte notwendig wären, um Granulome zu entdecken. Sie maßen dazu die Größe der Granulome und die der Schnitte aus. Die kleinsten Granulome maßen 41 µm im Durchmesser, die größten 330 µm. Die Berechnungen ergaben, daß die Wahrscheinlichkeit direkt proportional der Größe und Anzahl der Schnitte ist; bei einer Schnittgröße von 2 mm^2 wären 900 Serienschnitte nötig, um ein darin befindliches Granulom mit 100%iger Sicherheit zu entdecken, bei einer Schnittgröße von 50 mm^2 verringerte sich die notwendige Schnittzahl auf 35.
Schmitz-Moormann et al. empfehlen deswegen, die Biopsiestücke möglichst groß zu wählen oder auch an einer Stelle mehrfach zu biopsieren, da dadurch die nötige Schnittzahl reduziert werden kann (101).

Auch Surawicz et al. forderten, wenigstens 90 Serienschnitte von mindestens zwei Rektumbiopsien pro Patient anzufertigen, um eine hohe Granulomausbeute zu sichern (109).

Die Aufarbeitung von bei Operationen entnommenen Lymphknoten wurde von Blenn (7) und Hermanek (40) untersucht. Sie fanden übereinstimmend, daß Stufenschnitte im Abstand von 170 µm - das entspricht etwa 10-20 Schnitten pro Lymphknoten - für eine einigermaßen hinreichende Sicherheit der Aussage genügen.

Die histologischen Untersuchungen von gewonnenen Biopsien und Operationspräparaten der Patienten der Deutschen Klinik für Diagnostik werden von Prof. Remmele - Institut für Pathologie, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden angefertigt.
In seinem Institut werden grundsätzlich mehrere Schnitte pro Biopsiepräparat mit routinemäßiger Hämatoxylin-Eosin-Färbung histologisch begutachtet und mindestens 4-6, meistens mehr Schnitte pro exstirpiertem Lymphknoten mit verschiedenen Färbungen (HE, Giemsa, PAS, Silber).

Empfehlungen für besonders günstige Entnahmeorte von Biopsien sprechen Williams (120), Halter (35,36), Surawicz (109) und andere (76,117) dahingehend aus, daß sowohl erkennbare Läsionen als auch dazwischenliegende, normal erscheinende Areale biopsiert werden sollten.
Dazu im Gegensatz vertreten Classen et al. die Meinung, daß eine blinde und ungezielte Biopsie nur wenig zur Diagnostik beitrage und daß nur in makroskopisch erkennbaren Läsionen biopsiert werden sollte (11).
Auch Schmitz-Moormann et al. fanden Granulome am häufigsten in Kryptenabszessen und/oder Erosionen und Ulcerationen, dagegen selten in normaler Schleimhaut (100).
Vantrappen beschreibt als bevorzugte Entnahmestelle die Randpartien von kleinen aphthoiden Ulcera und von größeren Nekrosen; dagegen seien Zonen mit Pflastersteinrelief und entzündlichen Polypen weniger ergiebig (113).
Die Biopsien des eigenen Krankengutes stammen zum allergrößten Teil aus schon makroskopisch erosiv, ulcerös und polypös lädierten Stellen. Granulome wurden jedoch z.T. auch aus makroskopisch normal erscheinender Schleimhaut gewonnen.

Zur Wertigkeit der Rektumbiopsie für die Diagnosestellung überwiegt in der Literatur die Meinung, daß die Rektumbiopsien eine nützliche diagnostische Hilfe sein können (18,28,29,43,61,98), auch dann wertvoll sind, wenn die Endoskopie ein normales Bild zeigt (50) und sich auch bei vagem Verdacht auf einen Morbus Crohn lohnen (1).
Nach Lennard-Jones et al. sind Biopsien vor allem aus dem analen

Bereich wertvoll (54). Goodman et al. geben als beste Biopsiestelle die Rektumhinterwand in 10 cm Entfernung zum Anus an (32). Dagegen schränken Hill und Mitarbeiter den diagnostischen Wert einer Rektumbiopsie ein, besonders, wenn der Sitz der Krankheit weiter proximal ist, obwohl sie in 15% ihrer 349 MC-Patienten Granulome in der Rektumbiopsie fanden (41).
Für unser Krankengut kann das Rektum ebenfalls als ein zu bevorzugender Biopsieort gewertet werden, nachdem 25% aller granulomhaltigen Biopsien aus diesem Bereich stammten (s. Tab. S.27).

Zur Bedeutung der Granulome für die Diagnose des Morbus Crohn und für die Differentialdiagnose Colitis ulcerosa - Morbus Crohn wirft Remmele die Frage auf, "ob eine Schwalbe einen Frühling macht", also "ob der Nachweis e i n e s Granuloms für die Crohndiagnose ausreichend ist" (92).
Viele Autoren weisen darauf hin, daß eine granulomatöse Reaktion keineswegs pathognomonisch für einen Morbus Crohn ist. Sie kommt ebenso bei infektiösen Prozessen, Fremdkörperreaktionen, bei unklassifizierbarem Spruesyndrom, glutensensitiver Enteropathie, sehr selten bei M.Boeck des Darms, bei der "malabsorptiven Dermatitis herpetiformis Duhring", als allergische und eosinophile Granulomatose und auch nach Bolusobstruktion als sogenanntes Nahrungsmittelgranulom vor (48,82).
Auch für die Differentialdiagnose Colitis ulcerosa - Morbus Crohn ist das Kriterium "Granulom" nicht absolut. Auch bei der Colitis ulcerosa können - natürlich in sehr viel selteneren Fällen als beim Morbus Crohn - ganz vereinzelt Granulome (108) und sogenannte Mikrogranulome vorkommen (118).

Bei dieser Entwertung der Bedeutung des Granuloms für die Diagnose und auch in Anbetracht der Tatsache, daß die Chance, beim Morbus Crohn überhaupt Granulome zu finden, relativ gering ist, meinen Morson et al., daß die Diagnose auch anhand von anderen histologischen Merkmalen zu stellen sei (73,74,75).
Ebenso beurteilt Hermanek die übrigen Kriterien ohne Granulome für die Diagnose als durchaus ausreichend (38,39).
In den nicht klärbaren Zweifelsfällen, die doch noch in 10-15% der Fälle bei der Differentialdiagnose Morbus Crohn - Colitis ulcerosa übrigbleiben, muß von einer nicht-klassifizierbaren Kolitis gesprochen werden.
Da die Granulome natürlich für den Pathologen trotz allem eine wesentliche Entscheidungshilfe bieten, sollte der Kliniker immer versuchen, endoskopisch gute Biopsiepräparate zu gewinnen.
Morson et al. empfehlen, vor allem operierte Fisteln und Fissuren immer histologisch zu untersuchen (75).
Unsere Ergebnisse mit rund 28% granulompositiven Fistelpräparaten bestätigen dies.
Im übrigen sollten - soweit für den Patienten ungefährlich - immer genügend große Biopsiestücke entnommen werden, und nicht zuletzt die distalen Darmabschnitte als besonders granulomträchtig bevorzugt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

- Die vorliegende Arbeit stützt sich auf histologische Untersuchungen von 247 Crohnpatienten der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden aus dem Zeitraum von 1975 bis 1984.

- Eine Einteilung der Crohnpatienten aus unserer Klinik in "Granulom"-Patienten und "Nichtgranulom"-Patienten war anhand der ausgewerteten anderweitigen Patientendaten nicht möglich.

- Ein "Granulomtyp" - definiert durch Alter, Geschlecht, Laborwerte, Nebenerkrankungen u.a. - ließ sich nicht herauskristallisieren.

- Granulome kamen in unserem Krankengut
  in 10,3% der Koloileoskopien,
  in 23,8% im Resektionsgut und
  in 27,8% in Fisteloperationspräparaten vor.

- Von den 247 Crohnpatienten waren nur 57, also 23,1%, "granulompositiv". Bei diesen Patienten war keine Konstanz im Vorkommen von Granulomen bei weiteren Untersuchungen feststellbar.

- Die Granulomausbeute, bezogen auf die Gesamtzahl der endoskopisch durchgeführten Biopsien, war insgesamt gering; nur 3,8% aller Biopsien waren granulomhaltig.
  Eine besonders günstige Ausbeute war - in Übereinstimmung mit der Literatur - in den distalen Dickdarmabschnitten zu verzeichnen.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Beck K

   Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten in der Praxis
   in: Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten
   Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
   Diagnostik und Therapie in Praxis und Klinik
   Hrsg. K. Beck und Th. Clement
   Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, 5-10

2. Beck K

   Magendarmtrakt
   in: Farbatlas der Laparoskopie
   Pathologische Anatomie des Abdomens in vivo
   von K. Beck, W. Dischler, W. Oehlert
   Hrsg. K. Beck
   Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1980, 392-419

3. Beck K, Dischler W, Helms M, Oehlert W

   Dünndarm - Ileum
   Ileitis regionalis (Morbus Crohn)
   in: Farbatlas der Endoskopie und Biopsie des Darmes
   Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1973, 39-169

4. Beeken W L, Sessions J T, Bozymski E M

   Correlations between clinical, blood leucocyte and skin
   test data in the national cooperative Crohn's disease study
   Gastroenterology 77 (1979) 921-924

5. Best W, Becktel J M, Singleton J W, Kern F jr

   Development of a Crohn's Disease Activity Index.
   National Cooperative Crohn's Disease Study
   Gastroenterology 70 (1976) 439-444

6. Bishop A E, Polak J M, Bryant M G

   Abnormities of vasoactive intestinal poly-peptide-containing
   nerves in Crohn's disease
   Gastroenterology 79 (1980) 853-860

7. Blenn B

   Epitheloidzellgranulome in Lymphknoten bei Morbus Crohn.
   Statistische und morphologische Untersuchungen
   Diss. Erlangen 1972

8. Calkins B M, Lilienfeld A M, Garland C F, Mendeloff A F

   Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's
   disease
   Dig.Dis.Sci. 29 (1984) 913-920

9. Chambers T J, Morson B C
The granuloma in Crohn's disease
Gut 20/4 (1979) 269-274

10. Chiodini R J, Kruningen H J van, Thayer W R, Merkal R S, Coutu J A
Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease
Dig.Dis.Sci. 29 (1984) 1073-1079

11. Classen M, Rösch W, Hartwich G, Frühmorgen P, Stocker B
Morbus Crohn: Bedeutung der Biopsie
Münch.med.Wschr. 116/5 (1974) 187-189

12. Cook M G, Dixon F
An analysis of the reliability of detecting and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis
Gut 14 (1973) 255-262

13. Cook M G, Turnbull G J
A hypothesis for the pathogenesis of Crohn's disease based on a ultrastructural study
Path.Anat.Hist. 365 (1975) 327-336

14. Cooper D J, Weinstein M A, Korelitz B I
Complications of Crohn's disease predisposing to dysplasia and cancer of the intestinal tract: Considerations of a surveillance program
J.Clin.Gastroenterol. 6/3 (1984) 217-224

15. Crohn B B, Ginzburg L, Oppenheimer G D
Regional ileitis
JAMA 99 (1932) 1323-1329

16. Demling L, Classen M, Frühmorgen P
Atlas der Enteroskopie
Springer Verlag Berlin 1974, 68-72

17. Dittrich Ch et al
Was bringt Plasmapherese gegen den Morbus Crohn?
Wien.Klin.Wschr. 96 (1984) 679-684

18. Dyer N H, Stansfeld A G, Dawson A M
The value of rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease
Scand.J.Gastroenterol. 5 (1970) 491-496

19. Eade O E, Moulton C, Macpherson B R
Discordant HLA haplotype segregation in familial Crohn's disease
Gastroenterology 79 (1980) 271-275

20. Elmgreen J, Both H, Binder V
Familial occurence of complement dysfunction in Crohn's disease: correlations with intestinal symptoms and hypercatabolism of complement
Gut 26 (1985) 151-157

21. Ewe K
Therapeutische Erkenntnisse der Crohn-Studien - Bedeutung der Aktivitätsindizes
in: Chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten
Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
Diagnostik und Therapie in Praxis und Klinik
Hrsg. K. Beck und Th. Clement
Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, 55-61

22. Ewe K, Karbach U
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa - Standortbestimmung: internistische Aspekte
Chirurg 52 (1981) 744-748

23. Fahrländer H
Die chronisch entzündlichen Darmkrankheiten
Chirurg 48 (1977) 557-562

24. Fahrländer H
In: Innere Medizin in Praxis und Klinik
Hrsg, Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler
Thieme Verlag Stuttgart - New York 1978, Band 4, 15.149

25. Feiereis H
Morbus Crohn
in: Psychosomatische Medizin
Hrsg. Th. v. Uexküll
Urban und Schwarzenberg München 1986, 798-814

26. Freyberger H
Psychosomatische und psychotherapeutische Aspekte bei Patienten mit Morbus Crohn
in: Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten
Diagnostik und Therapie in Praxis und Klinik
Hrsg. K. Beck und Th. Clement
Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, 89-97

27. Frühmorgen P, Laudage G, Matek W
Ten Years of Colonoscopy
Endoscopy 13 (1981) 162-168

28. Geboes R, Vantrappen G
The value of colonoscopy in the diagnosis of Crohn's disease
Gastrointestinal Endoscopy 22/1 (1975) 18-23

29. Geboes R, Rutgeert P, Vantrappen G, Desmet V J
Biopsies ileales dans la maladie de Crohn
Acta endosc. 13/4 (1983) 277-284

30. Glass R E, Baker W N
Role of the granuloma in recurrent Crohn's disease
Gut 17 (1976) 75-77

31. Goldenberg D M
Oncofetal and Other Tumor-Associated Antigens of the Human Digestive System
in: Pathology of the Gastro-Intestinal Tract
edited by B.C. Morson
Springer Verlag Berlin 1976, 303-304

32. Goodman M J, Kirsner J B, Riddell R H
Usefulness of rectal biopsy in inflammatory bowel disease
Gastroenterology 72 (1977) 952-956

33. Guthy E
Morbus Crohn und Nahrungsfette
Hypothese zur Ätiologie der Enteritis regionalis
Dtsch.med.Wschr. 107 (1982) 71-73

34. Hafter E
Praktische Gastroenterologie
Thieme Verlag Stuttgart 1978, 370

35. Halter F, Neiger A
Prokto-, Rekto- und Sigmoidoskopie
in: Gastroenterologische Endoskopie
Hrsg. R. Ottenjann, M. Classen
Enke Verlag Stuttgart 1979, 190-191

36. Halter F, Neiger A
s. 35, 228

37. Helzer J E, Cammas S, Norland C C, Stillings W A, Algers D H
A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness
Gastroenterology 86 (1984) 324-330

38. Hermanek P

Pathologie des Morbus Crohn
in: Entzündliche Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms: Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
Hrsg. F. P. Gall, H. Groitl
perimed-Fachbuchverlagsgesellschaft Erlangen 1972, 53-60

39. Hermanek P, Giedl J, Kuehn H, Huebner G

Differentialdiagnose zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Leber-Magen-Darm 9/6 (1979) 283-288

40. Hermanek P, Gusinde J, Blenn B

Warum und wie sollen Lymphknoten bei Verdacht auf Morbus Crohn untersucht werden?
Chirurg 44 (1973) 299-301

41. Hill R B, Kent T H, Hansen R N

Clinical usefulness of rectal biopsy in Crohn's disease
Gastroenterology 77/4II (1979) 938-944

42. Holdstock G, Macpherson B, Beeken W L

HLA-B8 and granuloma formation in Crohn's disease
Gut 23 (1982) 600-602

43. Iliffe G D, Owen D A

Rectal biopsy in Crohn's disease
Dig.Dis.Sci. 26/4 (1981) 321-324

44. Jost F

Zur Diagnose der Colitis regionalis Crohn
Med.Klin. 68 (1973) 560-565

45. Kaftori J K, Pery M, Kleinhaus U

Ultrasonography in Crohn's disease
Gastrointest.Radiol. 9 (1984) 137-142

46. Karbach U, Degen I, Ewe K

Ausmaß der Medikamentencompliance bei M.Crohn-Patienten
Untersuchungen in der Spezialambulanz einer Universitätsklinik
Z.Gastroenterologie 22/10 (1984) 573-579

47. Karbach U, Ewe K, Dehos H

Antiinflammatory treatment and intestinal alpha-1-antitrypsin clearence in active Crohn's disease
Dig.Dis.Sci. 30 (1985) 229

48. Kirsner J B

Inflammatory bowel disease, considerations of etiology and pathogenesis
Amer.J.Gastroenterol. 69 (1978) 253

49. Klasen E C, Biemond J, Weterman J T
Alpha-1-antitrypsin-levels and phenotypes in Crohn's disease in the Netherlands
Gut 21 (1980) 840-842

50. Korelitz B I, Sommers S C
Rectal Biopsy in Patients With Crohn's Disease
JAMA 237 (1977) 2742-2744

51. Kraft S C, Kirsner J B
The Immunology of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Clinical and Humoral Aspects
in: Inflammatory Bowel Disease
Hrsg. J. B. Kirsner, R. G. Shorter
Lea and Felbinger Philadelphia 1980, second edition, 104-108

52. Krauspe C
Pathologische Morphologie
in: Colitis ulcerosa und granulomatosa
Hrsg. C. Krauspe, H. Müller-Wieland, F. Stelzner
Urban & Schwarzenberg 1972, 70-74

53. Laudage G, Riemann J F, Schneider M U, Guggenmoos-Holzmann I
Metronidazol zur Therapie der Ileocolitis Crohn?
Fortschr.Med. 101 (1983) 1707-1710

54. Lennard-Jones J E, Lockhart-Mummery H E, Morson B C
Clinical and pathological differentiation of Crohn's disease and proctocolitis
Gastroenterology 54 (1968) 1162

55. Lennard-Jones J E, Ritchie J K, Zohrab W J
Proctocolitis and Crohn's disease of the colon: a comparision of the clinical course
Gut 17 (1976) 477-482

56. Lewkonia R M, Woodrow J C, McConnell R B, Price Evans D A
HLA-Antigens in inflammatory bowel disease
Lancet 1 (1974) 574

57. Lockhart-Mummery H E, Morson B C
Crohn's disease of the large intestine
Gut 1 (1964) 493

58. Lutz W
Kohlenhydrat-arme Diät gegen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes
Schwerpunktmed. 7, Heft 6 (1984) 52-55

59. Maier K, Frühmorgen P, Bode J Ch, Heller Th, Gaisberg U v, Klotz U

Erfolgreiche Akutbehandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit oraler 5-Aminosalicylsäure
Dtsch.med.Wschr. 110 (1985) 363-368

60. Maier K, Fischer C, Klotz U

5-Aminosalicylsäure - ein neues Behandlungsprinzip bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Verdauungskrankheiten 1 (1983) 62-65

61. Makiyama K, Bennett M K, Kewell D P

Endoscopic appearence of the rectal mucosa of patients with Crohn's disease visualised with a magnifying colonoscope
Gut 25 (1984) 337-340

62. Malchow H, Daiss W

Diagnostik des Morbus Crohn
Dtsch.med.Wschr. 109 (1984) 1770-1775

63. Malchow H. Daiss W

Therapie des Morbus Crohn
Dtsch.med.Wschr. 109 (1984) 1811-1816

64. Malchow H, Ewe K, Brandes J W, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H

Aktiver Morbus Crohn: Methylprednisolon Mittel der Wahl
Gastroenterology 86 (1984) 249-266

65. Malchow H, Ewe K, Brandes J W, Ehms H, Jesdinsky H J

European Cooperative Crohn's Disease Study
Results of drug treatment
Gastroenterology 86 (1984) 249

66. Martin M L, Greenstein A J, Geller S A, Gordon R E, Anfses A H

A freeze fracture study of Crohn's disease of the terminal ileum: changes in epithelial tight junction organization
Amer.J.Gastroenterol. 78 (1983) 537-547

67. Mayberry J F, Rhodes J

Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature
Gut 25 (1984) 886-899

68. Mayberry J F, Rhodes J, Hughes L E

Incidence of Crohn's disease in Cardiff between 1934 and 1977
Gut 20 (1979) 602

69. Mayberry J F, Rhodes J, Newcombe R G

Increased sugar consumption in Crohn's disease
Digestion 20 (1980) 323-326

70. Mendeloff A J

Epidemiology of Crohn's disease
Z.Gastroenterol. 17 (1979) 66-71

71. Miller B, Ehms H

Ätiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
Internist 22 (1981) 379-384

72. Morson B C

Review, Histopathology of Crohn's disease
Scand.J.Gastroenterol. 6 (1971) 573-575

73. Morson B C

Kolorektale Biopsie bei entzündlichen Darmerkrankungen
Leber-Magen-Darm 13 (1983) 261-269

74. Morson B C

Rectal and Colonic Biopsy in Inflammatory Bowel Disease
Amer.J.Gastroenterol. 67 (1977) 417-426

75. Morson B C, Dawson I M P

Gastrointestinal pathology: Crohn's disease of the small bowel
Blackwell Scientific Publications, second edition 1979, 301-308

76. Morson B C, Dawson I M P

Gastrointestinal pathology: Crohn's disease of the large intestine
Blackwell Scientific Publications, second edition 1979, 547-557

77. Mottet N K

Histopathologic spectrum of regional enteritis and ulcerative colitis
W. B. Saunders Company, Philadelphia 1971, 92

78. Müller-Wieland K

Diagnose und Therapie der Colitis und Enteritis granulomatosa
Therapiewoche 29 (1979) 1726-1735

79. Myren J, Bouchier I A D, Watkinson G

The O.M.G.E. multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1982. A further report on 2.657 cases
Scand.J.Gastroenterol. Suppl. 19/95 (1984) 1-27

80. Oehler G

Ernährungstherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
Med.Welt 35 (1984) 1547-1551

81. Oehlert W

Die Pathologie des Morbus Crohn
Therapiewoche 29 (1979) 121-132

82. Otte H F, Gebbers J O

Die Dünndarmbiopsie
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden 1977, 119-122

83. Ottenjann R

Atlas der Koloileoskopie
Enke Verlag Stuttgart 1980, 33-35

84. Ottenjann R

Morbus Crohn - Entität oder "nur" Syndrom?
Dtsch.med.Wschr. 110 (1985) 1225-1229

85. Paar G H

Morbus Crohn - psychosomatisch betrachtet
Klinikarzt 16/5 (1987) 312-318

86. Petri M, Poulsen S S, Christensen K, Jarnum S

The incidence of granuloma in serial sections of rectal biopsies from patients with Crohn's disease
Acta pathol.microbiol.immunol.scand.A.Pathol. 90/3 (1982) 145-147

87. Price A B

Overlap in spectrum of non-specific inflammatory bowel diseases - "colitis indeterminate"
J.Clin.Pathol. 31 (1978) 567-577

88. Price A B, Morson B C

Inflammatory bowel disease
The surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis
Hum.Pathol. 6 (1975) 7-29

89. Price A B, Morson B C, Blenn B, Hermanek P

Epitheloidzellgranulome in Lymphknoten bei Morbus Crohn
Ergebnisse von Serienschnittuntersuchungen
Beitr.Pathol. 148 (1973) 304-308

90. Probst M, Ungeheuer E

Das Rezidiv des Morbus Crohn - ein chirurgisches, ein interdisziplinäres Problem
Fortschr.Med. 101 (1983) 505-508

91. Remmele W

Bioptische Diagnose und Differentialdiagnose der Colitis Crohn und der Colitis ulcerosa
in: Chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten
Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
Diagnostik und Therapie in Praxis und Klinik
Hrsg. K. Beck und Th. Clement
Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, 39-47

92. Remmele W

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
in: Pathologie - Ein Lehr- und Nachschlagebuch
U. Bettendorf, O. Klinge, K. Morgenroth, W. Remmele
Hrsg. W. Remmele
Springer Verlag Berlin 1984, Band 2, 399-423

93. Rieband G

Wertung histologischer Parameter im Rahmen der Differentialdiagnose Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
Inaugural-Dissertation Freiburg 1983, 9-34

94. Riemann J F

Ätiologische Aspekte von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
in: Entzündliche Erkrankungen des Dünn- und Dickdarmes:
Morbus Crohn - Colitis ulcerosa
Hrsg. F. P. Gall, H. Groitl
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen 1982, 39-44

95. Riemann J F, Kolb S

Zuckerarme und faserreiche Kost bei Morbus Crohn
Fortschr.Med. 102 (1984) 67-70

96. Rotterdam H, Korelitz B J, Sommers S C

Microgranulomas in grossly normal rectal mucosa in Crohn's disease
Amer.J.Clin.Pathol. 67 (1977) 550-554

97. Sachar D B, Auslander M O, Walfish J S

Aetiological theories of inflammatory bowel disease
Clin.in Gastroenterol. 9 (1980) 231-248

98. Schachter H, Kirsner J B

Crohn's disease of the gastrointestinal tract
Pathologic features
John Wiley & sons New York 1980, 101-105

99. Schmitz-Moormann P

Pathologische Anatomie und Histologie des Morbus Crohn
Mschr.Kinderheilk. 129 (1981) 127-132

100. Schmitz-Moormann P, Malchow H, Miller B, Brandes J W
Häufigkeit und Vorkommen der epitheloidzelligen Granulome in Rektum- und Colonbiopsien bei Morbus Crohn
Ein Beitrag zur formalen Pathogenese
Z.Gastroenterol. 17 (1979) 287-295

101. Schmitz-Moormann P, Pittner P M, Sangmeister M
Probability of detecting a granuloma in a colorectal biopsy of Crohn's disease
Path.Res.Pract. 178 (1984) 227-229

102. Sellink J L
Examination of the Small Intestine by Means of Duodenal Intubation
Stenferr Kroese Leiden 1971

103. Shogh T, Heuman R, Tagesson C
Anti-brush border antibodies in Crohn's disease
J.clin.Lab.Immun. 9 (1982) 147-150

104. Shorter R G
Cytotoxity of Mononuclear Cells for Autologous Colonic Epithelial Cells in Colonic Diseases
Gastroenterology 86 (1984) 13-22

105. Simpson S, Traube J, Ridell R
The histologic appearence of dysplasia (precarcinomatous change) in Crohn's disease of the small and large intestine
Gastroenterology 81 (1981) 492-501

106. Singer M V, Bartelheimer W, Seib H J, Busse R, Ottenjann R
Die Enterocolitis regionalis Crohn. Ein klinischer Erfahrungsbericht
Med.Klin. 72 (1977) 1749-1755

107. Surawicz C M
Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormities
A prospective study of patients with inflammtory bowel disease
Dig.Dis.Sci. 27 (1982) 434-436

108. Surawicz C M, Belic L
Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease
Gastroenterology 86 (1984) 104-113

109. Surawicz C M, Meisel J L, Ylvisaker T
Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning
Gastroenterology 80 (1981) 66-71

110. Thayer W R, Coutu J A, Chiodini R J, Kruningen H J van, Merkal R S

Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. II. Mycobacterial antibodies in Crohn's disease
Dig.Dis.Sci. 29 (1984) 1080-1085

111. Tytgat G N J

Morbus Crohn
in: Klinische Gastroenterologie in zwei Bänden
Hrsg. L. Demling
Thieme Verlag Stuttgart - New York 1984, Band I, 600-625

112. Ursing B, Alen T, Bärány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K

A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease
The cooperative Crohn's disease study in Sweden, II. Results
Gastroenterology 83 (1982) 550-562

113. Vantrappen G

A prospective study of colonoscopy in Crohn's disease
in: The Management of Crohn's Disease
Hrsg. J. T. Weterman, A. S. Peno, C. C. Booth
Excerpta Medica, Amsterdam/Oxford 1976

114. Webermann I T, Pena A S

Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature
Gastroenterology 86 (1984) 449-452

115. Wechter D G, Willson R A

Splenic abscess. A rare complication of Crohn's Colitis
Dig.Dis.Sci. 30 (1985) 802-806

116. Wensinck F, Custers van Lieshout L M C, Poppelaars-Kustermans P A J

The fecal flora of patients with Crohn's disease
J.Hyg. 87 (1981) 1-12

117. Whitehead R

Pathology of Crohn's Disease
in: Inflammatory Bowel Disease
Hrsg. J. B. Kirsner, R. G. Shorter
Lea & Felbinger Philadelphia 1980, second edition, 296-306

118. Whitehead R

Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract
in: Major Problems in Pathology
W. B. Saunders Philadelphia 1979, Vol 3

119. Wienbeck M, Purrmann J, Miller B

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Frühdiagnostik und frühzeitige Therapie
Internist 27 (1986) 166-171

120. Williams Ch B

Koloskopie - diagnostische Bedeutung entzündlicher Erkrankungen
in: Gastroenterologische Endoskopie
Hrsg. R. Ottenjann, M. Classen
Enke Verlag Stuttgart 1979, 190-191

121. Wolfson D M, Sachar D B, Cohen A

Granulomas do not affect postoperative recurrence rates in Crohn's disease
Gastroenterology 83/2 (1982) 405-409

122. Yardley J H, Donowitz M

Colorectal biopsy in inflammatory bowel disease
in: The gastrointestinal tract
Hrsg. J. H. Yardley, B. C. Morson
Williams & Wilkins Baltimore 1977, 50-94

123. Yuan S Z, Hanauer S B, Klusheus L F, Kraft S C

Circulating lymphozyte subpopulation in Crohn's disease
Gastroenterology 85 (1983) 1313-1318

VII. E R H E B U N G S B O G E N

Patientennummer
Name
Geburtsdatum
Geschlecht
Alter

Familiäre Häufung
außerdem aufgetretene,
immunologisch bedingte Erkrankungen
Allergie - Anergie
Histokompatibilitätsantigene
zytotoxische T-Lymphozyten

Untersuchungsdatum

Labor

BSG / mm n.W.
Eiweißelektrophorese
a_1 a_2 y
Leukos
Fe Cu

Histologiebefund

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Granulome										
Epitheloidz.										
Riesenzellen										
Granulozyten										
Rundzellen										
Lymphozyten										

Untersuchungsdatum

Labor

BSG / mm n.W.
Eiweißelektrophorese
a_1 a_2 y
Leukos
Fe Cu

Histologiebefund

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Granulome										
Epitheloidz.										
Riesenzellen										
Granulozyten										
Rundzellen										
Lymphozyten										

Untersuchungsdatum

Labor

BSG / mm n.W.

Eiweißelektrophorese

a_1 a_2 y

Leukos

Fe Cu

Histologiebefund

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Granulome										
Epitheloidz.										
Riesenzellen										
Granulozyten										
Rundzellen										
Lymphozyten										

Untersuchungsdatum

Labor

BSG / mm n.W.

Eiweißelektrophorese

a_1 a_2 y

Leukos

Fe Cu

Histologiebefund

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Granulome										
Epitheloidz.										
Riesenzellen										
Granulozyten										
Rundzellen										
Lymphozyten										

Untersuchungsdatum

Labor

BSG / mm n.W.

Eiweißelektrophorese

a_1 a_2 y

Leukos

Fe Cu

Histologiebefund

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Granulome										
Epitheloidz.										
Riesenzellen										
Granulozyten										
Rundzellen										
Lymphozyten										

Untersuchungsdatum

bei Resektion

	Mucosa	Submuc	Muscul	Subser
Granulome				
Epitheloidz.				
Riesenzellen				
Granulozyten				
Rundzellen				
Lymphozyten				

Erhebungsbogen

Histologiebefund - Lokalisation

1	=	terminales Ileum
2	=	Bauhinsche Klappe
3	=	Caecum
4	=	Colon ascendens
5	=	rechte Flexur
6	=	Colon transversum
7	=	linke Flexur
8	=	Colon descendens
9	=	Sigma
10	=	Rektum

VIII. L E B E N S L A U F

Am 6. 4. 1961 kam ich als dritte Tochter des Diplomkaufmanns Dr. Marcel Münster und seiner Frau Wilfriede, geb. Bernhardt in Ludwigshafen am Rhein zur Welt.
Ich besuchte in Ludwigshafen die Grundschule (Schillerschule) und das Gymnasium (Heinrich-Böll-Gymnasium), wo ich 1980 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1980/81 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Dort legte ich im Sommer 1982 die ärztliche Vorprüfung ab; im Sommer 1983 den ersten Abschnitt und im Frühjahr 1986 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Das Praktische Jahr habe ich von April 1986 - März 1987 im Klinikum der Stadt Ludwigshafen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Mainz) abgeleistet mit dem Wahlfach Gynäkologie. Hier bestand ich Ende April 1987 den schriftlichen und Ende Mai 1987 den mündlichen Teil des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung.

Die Approbation als Ärztin habe ich am 10.6.1987 erhalten.